

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 093**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/573** (2006.01) **A61K 31/451** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**C07D 215/12** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/436** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.06.2019 PCT/US2019/038622**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019 WO19246603**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2019 E 19822319 (0)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024 EP 3793562**

54 Título: **Métodos y composiciones para la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa**

30 Prioridad:

**22.06.2018 US 201862688612 P**

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

**17.01.2025**

73 Titular/es:

**OHIO STATE INNOVATION FOUNDATION  
(50.00%)  
1524 North High Street  
Columbus, OH 43201, US y  
HENDRIX COLLEGE (50.00%)**

72 Inventor/es:

**BYRD, JOHN C.;  
GOODWIN, THOMAS E.;  
ELGAMAL, OLA;  
HERTLEIN, ERIN;  
ABDULRAHIM, MOUAD;  
BENNETT, CHAD E. y  
VIBHUTE, SANDIP MADHUKAR**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES, S.L.P.**

ES 2 994 093 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa

5 Referencia cruzada con las solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 62/688,612, presentada el 22 de junio de 2018, la cual se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

10 Antecedentes

Las células en proliferación requieren un suministro de nucleótidos para la replicación del ADN y la transcripción de genes a ARN, así como también para una variedad de otros procesos metabólicos. Las células pueden suministrar tales nucleótidos mediante vías de síntesis de novo de nucleótidos. Una etapa importante en la vía de síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina es la oxidación del dihidroorotato para formar orotato. Esa reacción está catalizada por la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) y esa etapa es una de las etapas limitantes de la velocidad en la vía de síntesis de nucleótidos de pirimidina. DHODH tiene una ubicación subcelular en la membrana mitocondrial y usa el citocromo C en la cadena de transporte de electrones como aceptor de electrones para la oxidación del dihidroorotato a orotato.

20 En circunstancias normales, la reserva intracelular de nucleótidos de pirimidina se puede reponer mediante una vía de recuperación en la que se reciclan nucleótidos de pirimidina. Aunque este mecanismo independiente de DHODH es suficiente para los linfocitos en reposo, los linfocitos "activados" y en proliferación necesitan aumentar sustancialmente la pirimidina disponible y, por lo tanto, se vuelven dependientes de la síntesis de novo de pirimidinas. Dado que el orotato es un intermediario necesario en la síntesis de nucleótidos de pirimidina, y dado que los nucleótidos de pirimidina se requieren para la replicación del ADN, la expresión génica y el metabolismo de los carbohidratos, la inhibición de la enzima DHODH puede inhibir el crecimiento celular.

30 Además, las células en proliferación rápida requieren pirimidinas no solo para el crecimiento celular, sino también para la glicosilación de proteínas, la biosíntesis de lípidos de membrana y la reparación de roturas de hebras (por ejemplo, ver Fairbanks, y otros, J. Biol. Chem. 270:29682-29689 (1995)). En tales condiciones, para satisfacer la creciente demanda, se deben producir cantidades sustanciales de nucleótidos de pirimidina en las células en proliferación rápida. En consecuencia, los inhibidores de DHODH son candidatos atractivos para tratar trastornos proliferativos (por ejemplo, ver Liu, S., y otros, Structure 8:25-31 (2000)), y varios estudios han demostrado que los inhibidores de DHODH pueden detener la proliferación de células tumorales en algunas circunstancias (por ejemplo, ver Loffler, Eur. J. Biochem. 107:207-215 (1980)).

40 Otras circunstancias en las que se han identificado inhibidores de DHODH como candidatos para el control clínico de la división celular rápida incluyen células inmunitarias activadas, células cutáneas enfermas, cánceres y agentes infecciosos. Ejemplos de inhibidores de DHODH usados o en desarrollo para trastornos proliferativos incluyen brequinar, leflunomida y teriflunomida. También se han divulgado inhibidores de DHODH para el tratamiento o prevención de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inmunitarias e inflamatorias, trastornos relacionados con la angioplastia, enfermedades virales, bacterianas y protozoarias.

45 Aunque DHODH es una diana atractiva para la intervención terapéutica para una variedad de afecciones clínicas, incluido el cáncer, siguen existiendo problemas importantes con los compuestos descritos actualmente. Por ejemplo, muchos de estos compuestos, que incluyen el brequinar, se asocian con una poca biodisponibilidad, debido en parte a la poca solubilidad acuosa y la absorción gastrointestinal. En consecuencia, los inhibidores de DHODH descritos actualmente pueden tener una eficacia farmacéutica limitada debido a tales problemas de biodisponibilidad. El documento WO97/42953 describe derivados de quinolona que pueden ser útiles en el tratamiento y prevención del rechazo crónico de aloinjertos y del rechazo hiperagudo, agudo o crónico de xenoinjertos. El documento WO2014/117090 describe compuestos que tienen actividad moduladora de metaloenzimas. "Diseño, síntesis y evaluación biológica de ácidos carboxílicos 4-quinolina como inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa", J.T. Madak y otros, Journal of Medicinal Chemistry, 2018, vol. 61, páginas 5162-5186 describe ácidos quinolincarboxílicos que pueden actuar como inhibidores de DHODH.

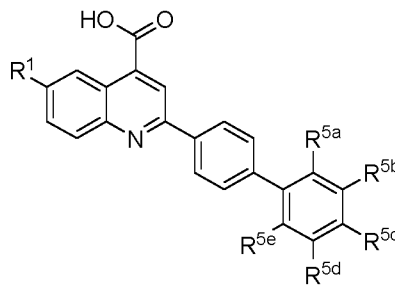
50 A pesar de los avances en la investigación dirigida hacia inhibidores de DHODH eficaces y terapéuticamente útiles, sigue existiendo una escasez de compuestos que sean eficaces y tengan las propiedades de biodisponibilidad apropiadas. Estas necesidades y otras necesidades se satisfacen mediante la presente divulgación.

60 Resumen

De acuerdo con el(los) propósito(s) de la divulgación, tal como se incorpora y se describe ampliamente en el presente documento, la divulgación, en un aspecto, se relaciona con compuestos que son inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), y los compuestos divulgados tienen propiedades farmacocinéticas mejoradas que los hacen extremadamente útil para la intervención terapéutica en una variedad de trastornos y enfermedades en las que

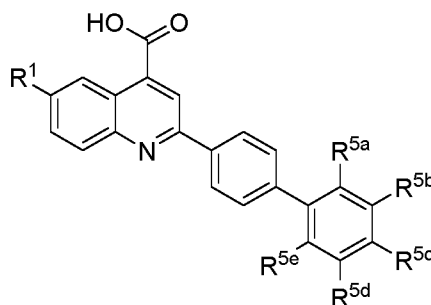
la inhibición de DHODH puede ser clínicamente útil, por ejemplo, cáncer. De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1. Los compuestos preferidos se describen en las reivindicaciones 2 a 6. Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 7. Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para uso como medicamento en un mamífero, según la reivindicación 8. Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para uso en el tratamiento de una variedad de trastornos de acuerdo con la reivindicación 9. De acuerdo con un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de una variedad de cánceres de acuerdo con la reivindicación 10. De acuerdo con un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de la psoriasis, de acuerdo con la reivindicación 11. De acuerdo con un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para uso en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped, según la reivindicación 12. De acuerdo con un octavo aspecto de En la presente invención, se proporciona un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para uso en el tratamiento de un trastorno de proliferación de células T o un trastorno autoinmunitario o varios otros trastornos, según la reivindicación 13. Los compuestos pueden demostrar una cinética invertida cuando se administran por vía oral, es decir, una farmacocinética en la que la tasa de absorción, en lugar de la tasa de eliminación, domina la farmacocinética. Además, los compuestos descritos pueden demostrar un perfil farmacocinético sostenido en lugar de un perfil de liberación inmediata.

Se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



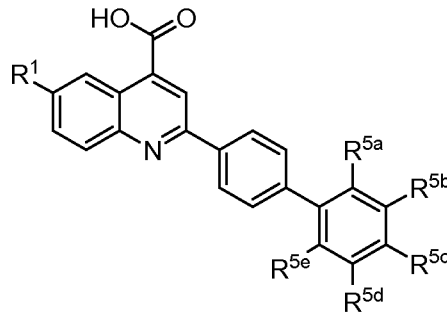
en donde R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, -SF<sub>5</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde uno de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona de un grupo que tiene la fórmula representada por una estructura: -R<sup>20</sup>, -R<sup>30</sup>-A<sup>1</sup>-R<sup>40</sup>, -A<sup>1</sup>-R<sup>40</sup>, -A<sup>1</sup>-R<sup>30</sup>-A<sup>2</sup>-R<sup>40</sup> o -A<sup>1</sup>-R<sup>30</sup>-A<sup>2</sup>-R<sup>40</sup>-A<sup>3</sup>-R<sup>41</sup>; en donde A<sup>1</sup> se selecciona de -O- y -NR<sup>50</sup>-; en donde R<sup>50</sup> se selecciona de -aminoalquilo C1-C10, -alquilamino C1-C10 e -hidroxialquilo C1-C10; en donde A<sup>2</sup> se selecciona de -O- y -NR<sup>60</sup>-; en donde R<sup>60</sup> se selecciona de -aminoalquilo C1-C10, -alquilamino C1-C10 e -hidroxialquilo C1-C10; en donde A<sup>3</sup> se selecciona de -O- y -NR<sup>70</sup>-; en donde R<sup>70</sup> se selecciona de -aminoalquilo C1-C10, -alquilamino C1-C10 e -hidroxialquilo C1-C10; en donde R<sup>20</sup> se selecciona de halógeno, -alquilamino C1-C10 y -alcoxi C1-C10; en donde R<sup>30</sup> se selecciona de -alcanodiilo C1-C10, -aminoalcanodiilo C1-C10 e -hidroxialcanodiilo C1-C10; y en donde cada uno de R<sup>40</sup> y R<sup>41</sup> se selecciona independientemente de -alquilo C1-C10, -aminoalquilo C1-C10, -hidroxialquilo C1-C10 y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>1</sup>; en donde n es un número entero seleccionado de 1, 2 y 3; y en donde Ar<sup>1</sup> es un grupo fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -SF<sub>5</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, de -alquilo C1-C3, -alcoxi C1-C3, -haloalquilo C1-C3, -aminoalquilo C1-C3, -alquilamino C1-C3, -haloalquilamino C1-C3, -hidroxialquilo C1-C3, -halohidroxialquilo C1-C3, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y en donde cuatro de R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, -SF<sub>5</sub>, -CN, -N<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



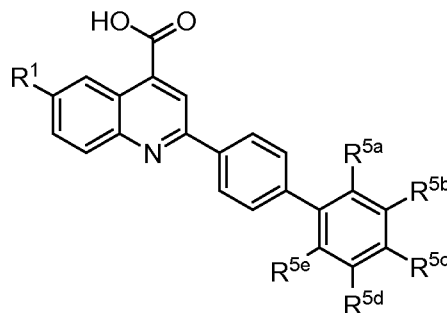
en donde  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, halógeno,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ; en donde  $R^{5a}$  se selecciona de un grupo que tiene una fórmula representada por una estructura:  $-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{R}^{30}-\text{A}^1-\text{R}^{40}$ ,  $-\text{A}^1-\text{R}^{40}$ ,  $-\text{A}^1-\text{R}^{30}-\text{A}^2-\text{R}^{40}$  o  $-\text{A}^1-\text{R}^{30}-\text{A}^2-\text{R}^{40}-\text{A}^3-\text{R}^{41}$ ; en donde  $\text{A}^1$  se selecciona de  $-\text{O}-$  y  $-\text{NR}^{50}-$ ; en donde  $R^{50}$  se selecciona de  $-\text{aminoalquilo C1-C10}$ ,  $-\text{alquilamino C1-C10}$  e  $-\text{hidroxialquilo C1-C10}$ ; en donde  $\text{A}^2$  se selecciona de  $-\text{O}-$  y  $-\text{NR}^{60}-$ ; en donde  $R^{60}$  se selecciona de  $-\text{aminoalquilo C1-C10}$ ,  $-\text{alquilamino C1-C10}$  e  $-\text{hidroxialquilo C1-C10}$ ; en donde  $\text{A}^3$  se selecciona de  $-\text{O}-$  y  $-\text{NR}^{70}-$ ; en donde  $R^{70}$  se selecciona de  $-\text{aminoalquilo C1-C10}$ ,  $-\text{alquilamino C1-C10}$  e  $-\text{hidroxialquilo C1-C10}$ ; en donde  $R^{20}$  se selecciona de halógeno,  $-\text{alquilamino C1-C10}$  y  $-\text{alcoxi C1-C10}$ ; en donde  $R^{30}$  se selecciona de  $-\text{alcanodiilo C1-C10}$ ,  $-\text{aminoalcanodiilo C1-C10}$  e  $-\text{hidroxialcanodiilo C1-C10}$ ; y en donde cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  se selecciona independientemente de  $-\text{alquilo C1-C10}$ ,  $-\text{aminoalquilo C1-C10}$ ,  $-\text{hidroxialquilo C1-C10}$  y  $-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^1$ ; en donde  $n$  es un número entero seleccionado de 1, 2 y 3; y en donde  $\text{Ar}^1$  es un grupo fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , de  $-\text{alquilo C1-C3}$ ,  $-\text{alcoxi C1-C3}$ ,  $-\text{haloalquilo C1-C3}$ ,  $-\text{aminoalquilo C1-C3}$ ,  $-\text{alquilamino C1-C3}$ ,  $-\text{haloalquilamino C1-C3}$ ,  $-\text{hidroxialquilo C1-C3}$ ,  $-\text{halohidroxialquilo C1-C3}$ , cicloalquilo y heterocicloalquilo; y en donde cada uno de  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$  y  $R^{5e}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ , y  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



en donde  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, halógeno,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ; en donde  $R^{5b}$  se selecciona de un grupo que tiene una fórmula representada por una estructura:  $-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{R}^{30}-\text{A}^1-\text{R}^{40}$ ,  $-\text{A}^1-\text{R}^{40}$ ,  $-\text{A}^1-\text{R}^{30}-\text{A}^2-\text{R}^{40}$  o  $-\text{A}^1-\text{R}^{30}-\text{A}^2-\text{R}^{40}-\text{A}^3-\text{R}^{41}$ ; en donde  $\text{A}^1$  se selecciona de  $-\text{O}-$  y  $-\text{NR}^{50}-$ ; en donde  $R^{50}$  se selecciona de  $-\text{aminoalquilo C1-C10}$ ,  $-\text{alquilamino C1-C10}$  e  $-\text{hidroxialquilo C1-C10}$ ; en donde  $\text{A}^2$  se selecciona de  $-\text{O}-$  y  $-\text{NR}^{60}-$ ; en donde  $R^{60}$  se selecciona de  $-\text{aminoalquilo C1-C10}$ ,  $-\text{alquilamino C1-C10}$  e  $-\text{hidroxialquilo C1-C10}$ ; en donde  $\text{A}^3$  se selecciona de  $-\text{O}-$  y  $-\text{NR}^{70}-$ ; en donde  $R^{70}$  se selecciona de  $-\text{aminoalquilo C1-C10}$ ,  $-\text{alquilamino C1-C10}$  e  $-\text{hidroxialquilo C1-C10}$ ; en donde  $R^{20}$  se selecciona de halógeno,  $-\text{alquilamino C1-C10}$  y  $-\text{alcoxi C1-C10}$ ; en donde  $R^{30}$  se selecciona de  $-\text{alcanodiilo C1-C10}$ ,  $-\text{aminoalcanodiilo C1-C10}$  e  $-\text{hidroxialcanodiilo C1-C10}$ ; y en donde cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  se selecciona independientemente de  $-\text{alquilo C1-C10}$ ,  $-\text{aminoalquilo C1-C10}$ ,  $-\text{hidroxialquilo C1-C10}$  y  $-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^1$ ; en donde  $n$  es un número entero seleccionado de 1, 2 y 3; y en donde  $\text{Ar}^1$  es un grupo fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ , de  $-\text{alquilo C1-C3}$ ,  $-\text{alcoxi C1-C3}$ ,  $-\text{haloalquilo C1-C3}$ ,  $-\text{aminoalquilo C1-C3}$ ,  $-\text{alquilamino C1-C3}$ ,  $-\text{haloalquilamino C1-C3}$ ,  $-\text{hidroxialquilo C1-C3}$ ,  $-\text{halohidroxialquilo C1-C3}$ , cicloalquilo y heterocicloalquilo; y en donde cada uno de  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$  y  $R^{5e}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ , y  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

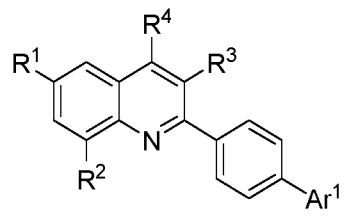
También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



en donde  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, halógeno,  $-\text{SF}_5$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ; en donde  $R^{5c}$  se selecciona de un grupo que tiene una fórmula representada por una estructura:  $-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{R}^{30}-\text{A}^1-\text{R}^{40}$ ,  $-\text{A}^1-\text{R}^{40}$ ,

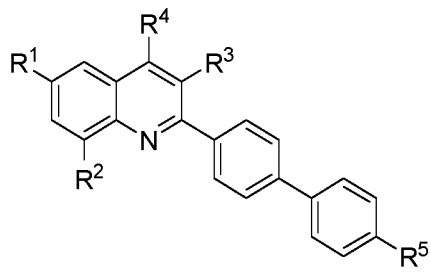
5  $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$  o  $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ ; en donde  $A^1$  se selecciona de  $-O-$  y  $-NR^{50}-$ ; en donde  $R^{50}$  se selecciona de  $-aminoalquilo$  C1-C10,  $-alquilamino$  C1-C10 e  $-hidroxialquilo$  C1-C10; en donde  $A^2$  se selecciona de  $-O-$  y  $-NR^{60}-$ ; en donde  $R^{60}$  se selecciona de  $-aminoalquilo$  C1-C10,  $-alquilamino$  C1-C10 e  $-hidroxialquilo$  C1-C10; en donde  $A^3$  se selecciona de  $-O-$  y  $-NR^{70}-$ ; en donde  $R^{70}$  se selecciona de  $-aminoalquilo$  C1-C10,  $-alquilamino$  C1-C10 e  $-hidroxialquilo$  C1-C10; en donde  $R^{20}$  se selecciona de halógeno,  $-alquilamino$  C1-C10 y  $-alcoxi$  C1-C10; en donde  $R^{30}$  se selecciona de  $-alcanodiílo$  C1-C10,  $-aminoalcanodiílo$  C1-C10 e  $-hidroxialcanodiílo$  C1-C10; y en donde cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  se selecciona independientemente de  $-alquilo$  C1-C10,  $-aminoalquilo$  C1-C10,  $-hidroxialquilo$  C1-C10 y  $-(CH_2)_nAr^1$ ; en donde n es un número entero seleccionado de 1, 2 y 3; y en donde  $Ar^1$  es un grupo fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , de  $-alquilo$  C1-C3,  $-alcoxi$  C1-C3,  $-haloalquilo$  C1-C3,  $-aminoalquilo$  C1-C3,  $-alquilamino$  C1-C3,  $-haloalquilamino$  C1-C3,  $-hidroxialquilo$  C1-C3,  $-halohidroxialquilo$  C1-C3,  $-cicloalquilo$  y  $-heterocicloalquilo$ ; y en donde cada uno de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5d}$  y  $R^{5e}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

15 También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



30 en donde  $Ar^1$  es un fenilo sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-O$ (alquilo C1-C7),  $-(alcanodiílo$  C1-C7) $-OH$ ,  $-O$ (alcanodiílo C1-C7) $-OH$ ,  $-CH_2O$ (alquilo C1-C7),  $-(CH_2)_2O$ (alquilo C1-C7),  $-haloalquilo$  C1-C7,  $-O$ (haloalquilo C1-C7) e  $-hidroxialquilo$  C1-C7; en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$  y  $Ar^2$ ; en donde  $Ar^2$  es un fenilo sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ ; y en donde al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  no es hidrógeno; en donde  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y  $-alquilo$  C1-C7; en donde  $R^4$  es  $-S(O)_jR^{10}$ ,  $-(C=O)OR^{11}$ , y  $-(C=O)NR^{12a}R^{12b}$ ; y en donde j es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2; en donde  $R^{10}$  se selecciona de hidrógeno,  $-alquilo$  C1-C3,  $-hidroxialquilo$  C1-C3 y  $-haloalquilo$  C1-C3; en donde  $R^{11}$  se selecciona de hidrógeno,  $-alquilo$  C1-C3,  $-hidroxialquilo$  C1-C3 y  $-haloalquilo$  C1-C3; y en donde cada uno de  $R^{12a}$  y  $R^{12b}$  se selecciona independientemente de hidrógeno,  $-alquilo$  C1-C3,  $-hidroxialquilo$  C1-C3 y  $-haloalquilo$  C1-C3; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

40 También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



55 en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$  y  $Ar^2$ ; en donde  $Ar^2$  es un fenilo sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ ; y en donde al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  no es hidrógeno; en donde  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y  $-alquilo$  C1-C7; en donde  $R^4$  es  $-S(O)_jR^{10}$ ,  $-(C=O)OR^{11}$  y  $-(C=O)NR^{12a}R^{12b}$ ; y en donde j es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2; en donde  $R^{10}$  se selecciona de hidrógeno,  $-alquilo$  C1-C3,  $-hidroxialquilo$  C1-C3 y  $-haloalquilo$  C1-C3; en donde  $R^{11}$  se selecciona de hidrógeno,  $-alquilo$  C1-C3,  $-hidroxialquilo$  C1-C3 y  $-haloalquilo$  C1-C3; y en donde cada uno de  $R^{12a}$  y  $R^{12b}$  se selecciona independientemente de hidrógeno,  $-alquilo$  C1-C3,  $-hidroxialquilo$  C1-C3 y  $-haloalquilo$  C1-C3; en donde  $R^5$  se selecciona de  $-OH$ ,  $-O$ (alquilo C1-C7),  $-(alcanodiílo$  C1-C7) $-OH$ ,  $-CH_2O$ (alquilo C1-C7),  $-(CH_2)_2O$ (alquilo C1-C7) e  $-hidroxialquilo$  C1-C7; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

65 También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se divulgan métodos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un mamífero que comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica divulgada.

5 También se divulgan métodos para el tratamiento de un cáncer en un mamífero que comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica divulgada.

10 También se divulgan métodos para el tratamiento de una enfermedad de injerto contra huésped en un mamífero que comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica divulgada.

15 También se divulgan métodos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con la proliferación de células T en un mamífero que comprenden la etapa de administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica divulgada.

20 También se divulgan kits que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica divulgada; y: (a) al menos un agente conocido por tratar un cáncer, una enfermedad de huésped contra injerto y/o un trastorno asociado con la proliferación de células T; y (b) instrucciones para tratar un cáncer, una enfermedad de huésped contra injerto y/o un trastorno asociado con la proliferación de células T.

25 También se divulgan métodos para fabricar un medicamento que comprenden combinar al menos un compuesto divulgado o al menos un producto divulgado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 También se divulgan usos de un compuesto divulgado o un producto divulgado en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en un mamífero tal como un cáncer, un trastorno asociado con la proliferación de células T o una enfermedad de injerto contra huésped.

35 Si bien los aspectos de la presente divulgación pueden describirse y reivindicarse en una clase legal particular, tal como la clase legal del sistema, esto es solamente por conveniencia y un experto en la técnica entenderá que cada aspecto de la presente divulgación puede describirse y reivindicarse en cualquier clase legal. A menos que se indique expresamente de cualquier otra manera, no se pretende de ninguna manera que ningún método o aspecto expuesto en la presente descripción se interprete como que requiera que sus etapas se realicen en un orden específico. En consecuencia, donde una reivindicación de método no indica específicamente en las reivindicaciones o descripciones que las etapas deben limitarse a un orden específico, no se pretende de ninguna manera que se infiera un orden, en ningún aspecto. Esto es válido para cualquier posible base no expresada para la interpretación, que incluye las cuestiones de lógica con respecto a la disposición de las etapas o el flujo operacional, el significado simple que se deriva de la organización gramatical o la puntuación, o el número o tipo de aspectos que se describen en la descripción.

#### Breve descripción de las figuras

45 Las figuras adjuntas, las cuales se incorporan y constituyen una parte de esta descripción, ilustran varios aspectos y junto con la descripción sirven para explicar los principios de la divulgación.

50 La Figura 1 muestra datos representativos de la proliferación de células MV4-11 en presencia de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar, en presencia de concentraciones variables de uridina, con determinación de la proliferación mediante el uso de un ensayo de proliferación celular con MTS como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos.

55 Las Figuras 2A-2E muestran datos representativos de la proliferación de células de AML humanas primarias en presencia de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar, determinada mediante el uso de los métodos descritos a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Brevemente, para los datos mostrados en las Figuras 2A-2B, se cultivaron células de AML primarias en presencia de células estromales de médula ósea humana y se trataron con vehículo (DMSO) o dosis variables de Cpd3 o brequinar sódico (BQR) durante 96 horas. El crecimiento celular se determinó a las 96 horas con relación al control de vehículo (DMSO) mediante el uso de un ensayo con MTS (N=6 muestras de AML primaria). La Figura 2A muestra datos de proliferación después del tratamiento con Cpd3. La Figura 2B muestra datos de proliferación después del tratamiento con brequinar. Los datos muestran que Cpd3 disminuye el crecimiento de células de AML primarias de manera comparable al compuesto de referencia, brequinar. Para los datos mostrados en las Figuras 2C-2D, se cultivaron células de AML primarias en presencia de células estromales de médula ósea humana y se trataron con vehículo (DMSO) o dosis variables de Cpd3 o brequinar sódico (BQR) durante 96 horas. Después se eliminaron los blastos de AML del estroma a una placa nueva y se determinó el crecimiento celular en el estroma restante con relación al control de vehículo (DMSO) mediante el uso de un ensayo con MTS (N=6 muestras estromales de HS5 primarias). La Figura 2C muestra datos de proliferación después del tratamiento con Cpd3. La Figura 2D muestra datos de

proliferación después del tratamiento con brequinar. Los datos muestran que Cpd3 disminuye el crecimiento de células de AML primarias de manera comparable al compuesto de referencia, brequinar. La Figura 2E muestra datos del efecto de Cpd3 sobre blastos de AML humanos en proliferación cultivados en placas recubiertas con colágeno en presencia de citocinas de soporte durante 1 semana según el método descrito en el Ejemplo 2 a continuación en la presente descripción. Los datos se muestran mediante el uso de tres muestras clínicas de pacientes diferentes.

Las Figuras 3A-3B muestran datos representativos de la formación de colonias para células de AML humanas primarias en presencia de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar o tratamiento con vehículo mediante el uso de métodos como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Los datos (N=7) obtenidos mediante el uso de células de AML con factor de unión central (CBF) se muestran en la Figura 3A. Los datos (N=7) obtenidos mediante el uso de células de AML sin CBF se muestran en la Figura 3B. Se muestran líneas que conectan datos de la misma muestra de paciente para indicar la tendencia dentro de una muestra particular. Los datos muestran que Cpd3 disminuye el crecimiento de células de AML primarias de manera comparable al compuesto de referencia.

Las Figuras 4A-4C muestran micrografías representativas de células de AML humanas primarias tratadas con un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar o tratamiento con vehículo mediante el uso de métodos como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Las imágenes se muestran para el tratamiento con vehículo (DMSO) (Figura 4A); tratamiento con Cpd3 (Figura 4B); y tratamiento con brequinar (BRQ) (Figura 4C). Las células de AML humanas primarias provienen de una muestra de paciente representativa. Los datos muestran que Cpd3 induce la diferenciación en células de AML humanas primarias.

Las Figuras 5A-5E muestran datos de citometría de flujo representativos de la inducción de células positivas para CD11b y CD14 en células de AML humanas primarias después del tratamiento con vehículo, el tratamiento con un compuesto divulgado representativo, Cpd3, o el tratamiento con un compuesto de referencia, brequinar (indicado como "BQR" en las figuras) mediante el uso de métodos como se describen a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Las Figuras 5A-5C muestran el porcentaje de células positivas para CD11b y CD14 dentro de la población de positivas para CD33/CD34 vivas para una muestra de "respondedor" representativa. Las Figuras 5D y 5E muestran datos colectivos de ocho muestras de AML primaria. La Figura 5D muestra cuatro muestras que exhibieron un aumento en CD11b/CD14. La Figura 5E muestra cuatro muestras que exhibieron una disminución en CD11b/CD14. Se muestran líneas que conectan datos de la misma muestra de paciente para indicar la tendencia dentro de una muestra particular. Los datos muestran que Cpd3 induce CD11b y CD14 de forma variable en células de AML humanas primarias.

Las Figuras 6A-6F muestran datos representativos y análisis del efecto de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, sobre la inhibición de MDM2. Las Figuras 6A-6C muestran inmunotransferencias representativas de células después del tratamiento con vehículo, el tratamiento con un compuesto divulgado representativo, Cpd3, o el tratamiento con un compuesto de referencia, brequinar (indicado como "BQR" en las figuras) mediante el uso de métodos como se describió anteriormente en la presente descripción. La Figura 6A muestra datos de inmunotransferencia obtenidos con lisados celulares de la línea celular MOLM13 y las transferencias se analizaron con anticuerpos contra MDM2, p53, p-γH2AX, p21 o GAPDH, como se indica. La Figura 6B muestra datos de inmunotransferencia obtenidos como en la Figura 6A con lisados de células MV4-11, y la Figura 6C muestra datos obtenidos como en la Figura 6A con lisados de células OCI-AML3. En conjunto, estos datos muestran que Cpd3 induce la vía de señalización de p53 y daño al ADN. Las Figuras 6D-6F muestran un análisis de sinergia formal después del tratamiento de diferentes líneas celulares (como se indica a continuación) con un compuesto divulgado representativo, Cpd3 (0 – 10 μM), en presencia o ausencia de un inhibidor de MDM2, AMG-232 (0 – 10 μM) llevado a cabo como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. La Figura 6D muestra un análisis de sinergia formal después del tratamiento de células de AML MOLM13 con Cpd3 (0 – 10 μM), en presencia o ausencia de un inhibidor de MDM2, AMG-232 (0 – 10 μM). La Figura 6E muestra un análisis de sinergia formal después del tratamiento de células de AML MV4-11 con Cpd3 (0 – 10 μM), en presencia o ausencia de un inhibidor de MDM2, AMG-232 (0 – 10 μM). La Figura 6F muestra el análisis de sinergia formal después del tratamiento de células de AML OCI-AML3 con Cpd3 (0 – 10 μM), en presencia o ausencia de un inhibidor de MDM2, AMG-232 (0 – 10 μM). Los datos de las Figuras 6D-6F muestran que debido a la inducción de MDM2, el tratamiento combinado con el inhibidor de MDM2 AMG-232 da como resultado la destrucción de células sinérgica en líneas celulares de AML.

Las Figuras 7A-7I muestran datos de proliferación celular representativos para células T normales después del tratamiento con vehículo o un compuesto divulgado representativo, Cpd3 en presencia o ausencia de estimulación de CD3/CD28 mediante el uso de un ensayo de citometría de flujo de proliferación con CFSE como se describe a continuación en la presente descripción. Los datos mostrados en las Figuras 7A-7H se obtuvieron de un donante normal representativo. La Figura 7A muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD4 sin coestimulación ni tratamiento con Cpd3. La Figura 7B muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD4 con coestimulación y tratamiento con vehículo. La Figura 7C muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD4 con coestimulación y tratamiento con Cpd3 (0,3 μM). La Figura 7D muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD4 con coestimulación y tratamiento con Cpd3 (1 μM). La Figura 7E muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD8 sin coestimulación ni tratamiento con Cpd3. La Figura 7F muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD8 con coestimulación y tratamiento con vehículo. La Figura

7G muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD8 con coestimulación y tratamiento con Cpd3 (0,3  $\mu\text{M}$ ). La Figura 7H muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD8 con coestimulación y tratamiento con Cpd3 (1  $\mu\text{M}$ ). Los datos mostraron que Cpd3 inhibe la proliferación de células T. La Figura 7I muestra una representación gráfica de los datos en las Figuras 7A-7H en base a un total de N=3 donantes normales. Los datos muestran que Cpd3 inhibe la proliferación de células T.

La Figura 8 muestra datos representativos del efecto de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, sobre la función de las células NK determinado mediante el uso de un ensayo de toxicidad celular dependiente de anticuerpos de liberación de cromo ( $\text{Cr}^{51}$ ) llevado a cabo con células MV4-11 (dianas) y células NK de donante normal (efectoras; N=2) como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Los datos muestran que el compuesto divulgado representativo, Cpd3, no afecta la función de las células NK.

Las Figuras 9A-9B muestran datos representativos de la proliferación de células de AML murinas en presencia de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar (indicado como "BQR" en la figura). Brevemente, se aislaron células de médula ósea de ratones Tet2-KO/Flt3-ITD leucémicos (Figura 9A; N=7) o ratones IDH2-R140Q/Flt3-ITD leucémicos (Figura 9B; N=3) se trataron *ex vivo* con Cpd3 o BQR (intervalo de dosis 0 – 10  $\mu\text{M}$ ). El crecimiento celular se determinó a las 96 horas con relación al control de vehículo (DMSO) mediante el uso de un ensayo de proliferación celular con MTS como se describe a continuación en la presente descripción. Los datos muestran que Cpd3 es un inhibidor más potente de la proliferación de células de AML murinas que el compuesto de referencia, brequinar.

La Figura 10 muestra datos farmacocinéticos representativos obtenidos después de la administración de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, mediante diferentes vías de administración y llevada a cabo como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Los datos se usaron para calcular  $C_{\text{máx}}$ ,  $C_{\text{última}}$ ,  $T_{\text{máx}}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC y biodisponibilidad de Cpd3 según corresponda para la vía de administración.

Las Figuras 11A-11C muestran datos representativos del efecto de un compuesto representativo, Cpd3, sobre el crecimiento tumoral *in vivo* llevado a cabo mediante el uso de ratones NCG inyectados con células MOLM13-luciferasa como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Los grupos de tratamiento fueron los siguientes: Vehículo, Cpd3 a 10 mg/kg ("MWF" indica la dosificación cada lunes, miércoles y viernes durante el período del estudio) o Cpd3 a 10 mg/kg ("MTWRF" que indica la dosificación cada lunes, miércoles y viernes durante el período del estudio). La Figura 11A muestra los datos obtenidos mediante el uso de un subconjunto de ratones por grupo (N=3) a los que se inyectó semanalmente (0, 7 y 14 días de tratamiento) luciferina y se obtuvieron imágenes en un generador de imágenes IVIS para determinar la carga tumoral. La escala de colores representa la radiancia (p/s/cm<sup>2</sup>/sr), relacionada con la cantidad de expresión de luciferasa y, por lo tanto, la carga de enfermedad. La intensidad de la luciferasa se cuantificó en cada punto de tiempo y los resultados se muestran como la radiancia promedio (p/s/cm<sup>2</sup>/sr) para el día 7 (Figura 11B) y el día 14 (Figura 11C).

La Figura 12 muestra un espectro de <sup>13</sup>C NMR representativo de una sal de sodio de un compuesto divulgado representativo, Cpd3.

La Figura 13 muestra datos representativos relacionados con la inducción de la diferenciación de neutrófilos en células blásticas de AML primarias tratadas con vehículo o Cpd3, como se indica, en presencia de medio complementado con citocinas durante siete días como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. La figura muestra árboles SPADE en los que se representan las diferencias en los distintos linajes entre los blastos de AML tratados con vehículo y con Cpd3. El tono de los puntos representa el número relativo de eventos en ese grupo (es decir, gris más claro = más eventos) y el tamaño relativo representa la expresión relativa por célula individual (es decir, tamaño más grande = más moléculas por célula).

Las Figuras 14A-14C muestran datos farmacocinéticos representativos obtenidos después de la administración de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, por medio de dosificación oral a diferentes niveles de dosis llevada a cabo mediante el uso de los métodos descritos a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. La Figura 14A muestra una curva PK de la concentración de Cpd3 durante 24 horas con los diferentes niveles de dosis como se indica. La Figura 14B muestra una vista ampliada de la curva PK de la concentración de Cpd3 durante 6 horas con los diferentes niveles de dosis como se indica. La Figura 14C muestra un gráfico de AUC<sub>0-24</sub> determinado a partir de los datos en las Figuras 14A-14B. Los datos muestran una relación lineal entre dosis y exposición.

Las Figuras 15A-15B muestran datos representativos del efecto de un compuesto representativo, Cpd3, sobre el crecimiento tumoral *in vivo* llevado a cabo mediante el uso de ratones NCG inyectados con células MOLM13-luciferasa como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Los grupos de tratamiento fueron los siguientes: vehículo, Cpd3 a 25 mg/kg (administrado diariamente) o Cpd3 a 50 mg/kg (administrado diariamente). La Figura 15A muestra datos obtenidos con un subconjunto de ratones por grupo (N=3) a los que se inyectó semanalmente (7, 14 y 21 días de tratamiento) luciferina y se obtuvieron imágenes en un generador de imágenes IVIS para determinar la carga tumoral para el vehículo y la dosificación con 50 mg/kg. La escala de colores representa la radiancia (p/s/cm<sup>2</sup>/sr), relacionada con la cantidad de expresión de luciferasa y, por lo tanto, la carga de enfermedad. La Figura 15B muestra datos de supervivencia general para los diferentes grupos de dosificación como se indica. Los

datos de supervivencia se calcularon mediante el uso del análisis de Kapler Meyer (vehículo vs. dosificación de 25 mg/kg con Cpd3 o vehículo vs. dosificación de 50 mg/kg con Cpd3; cada  $p < 0,001$ ). La flecha indica el inicio del tratamiento.

5 La Figura 16 muestra datos representativos del efecto de un compuesto representativo, Cpd3, sobre la supervivencia mediante el uso de un modelo de transferencia adoptiva IDH2-R140Q/Flt3-ITD como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Brevemente, a ratones NCG se les inyectó  $1 \times 10^5$  células del bazo IDH2-R140Q/Flt3-ITD obtenidas de un ratón donante leucémico (N=10 por grupo). A partir del día 7 después del injerto, los ratones se trataron una vez al día con vehículo, Cpd3 a 50 mg/kg o enasidinib a 100 mg/kg (un inhibidor de IDH2), como se indica. La supervivencia general se calculó mediante el uso de análisis de Kapler Meyer. La flecha indica el inicio del tratamiento. Los datos muestran una mejora significativa en la supervivencia en el grupo de tratamiento con Cpd3 en comparación con los grupos de tratamiento con vehículo y enasidinib.

15 Las Figuras 17A-17B muestran datos representativos del efecto de compuestos representativos probados mediante el uso de un ensayo de viabilidad celular de anexina/PI llevado a cabo como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. La Figura 17A muestra el por ciento de células totales, como se indica, que están vivas (Anexina V/PI negativas) o apoptóticas/muertas (Anexina V/PI positivas) después de un tratamiento de 72 horas con los compuestos representativos indicados a una concentración de 50, 100 y 500 nM, como se indica, para Cpd22-Cpd29. (mediante el uso de la ID de compuesto como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos). Se muestra la viabilidad con los tratamientos con vehículo, brequinar y Cpd3 a modo de comparación. La Figura 17B es como la Figura 17A excepto que los compuestos de prueba son Cpd30-Cpd39 como se indica.

25 Las Figuras 18A-18B muestran inmunotransferencias representativas de células OCI-AML3 después del tratamiento con un compuesto divulgado representativo. Brevemente, las líneas celulares OCI-AML se trataron con vehículo (indicado como "DMSO" en la figura),  $1 \mu\text{M}$  de brequinar (indicado como "BRQ" en la figura) o 50 nM de un compuesto divulgado (como se indica mediante el uso de la ID de compuesto descrita en la presente descripción a continuación en los Ejemplos). El tratamiento indicado fue durante 24 horas. Se prepararon lisados y se realizaron inmunotransferencias para p53 y p- $\gamma$ H2AX, y se usó GAPDH como control de aplicación. La Figura 18A muestra datos de inmunotransferencia obtenidos con lisados celulares obtenidos para el tratamiento con Cpd22-Cpd29 en comparación con el tratamiento con brequinar o vehículo. La Figura 18B muestra datos de inmunotransferencia obtenidos con lisados celulares obtenidos para el tratamiento con Cpd30-Cpd39 en comparación con el tratamiento con brequinar o vehículo. En conjunto, estos datos muestran que los compuestos divulgados representativos inducen la vía de señalización de p53 y daño al ADN.

35 La Figura 19 muestra inmunotransferencias representativas de células OCI-AML3 después del tratamiento con un compuesto divulgado representativo. Brevemente, se trataron líneas celulares OCI-AML con vehículo (indicado como "DMSO" en la figura),  $1 \mu\text{M}$  de AMG-22 (compuesto de control que es un inhibidor de MDM2), o 50 nM de un compuesto divulgado (como se indica mediante el uso de la ID de compuesto descrita a continuación en la presente descripción en los Ejemplos). El tratamiento indicado fue durante 24 horas. Se prepararon lisados y se realizaron inmunotransferencias para p53 y p- $\gamma$ H2AX, y se usó GAPDH como control de aplicación. En conjunto, estos datos muestran que los compuestos divulgados representativos inducen la vía de señalización de p53 y daño al ADN.

45 Las ventajas adicionales de la divulgación se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la divulgación. Las ventajas de la divulgación se comprenderán y conseguirán por medio de los elementos y combinaciones particularmente destacadas en las reivindicaciones anexas. Se debe entender que tanto la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son solamente ilustrativas y explicativas y no son restrictivas de la divulgación, como se reivindica.

50 Descripción detallada

Muchas modificaciones y otras modalidades que se divulgan en la presente descripción serán evidentes para un experto en la técnica a la cual pertenecen las composiciones y métodos divulgados, que tienen el beneficio de las enseñanzas presentadas en las descripciones anteriores y los dibujos asociados. Por tanto, debe entenderse que las divulgaciones no se limitan a las modalidades específicas divulgadas y que se pretende que las modificaciones y otras modalidades se incluyan dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. El experto en la técnica reconocerá muchas variantes y adaptaciones de los aspectos que se describen en la presente descripción. Se pretende que estas variantes y adaptaciones estén incluidas en las enseñanzas de esta divulgación y que estén abarcadas en las reivindicaciones en la presente descripción.

60 A pesar de que se emplean términos específicos en la presente descripción, se usan solamente en un sentido genérico y descriptivo y no para propósitos de limitación.

65 Como será evidente para aquellos expertos en la técnica con la lectura de esta divulgación, cada una de las modalidades individuales que se describen e ilustran en la presente descripción tienen componentes y características discretas las cuales pueden separarse fácilmente de, o combinarse con las características de cualquiera otras muchas modalidades sin apartarse del alcance o espíritu de la presente divulgación.

Cualquier método mencionado puede llevarse a cabo en el orden de los eventos mencionados o en cualquier otro orden que sea lógicamente posible. Esto es, a menos que se indique expresamente de cualquier otra manera, no se pretende de ninguna manera que cualquier método o aspecto que se expone en la presente descripción se interprete como que requiera que sus etapas se realicen en un orden específico. En consecuencia, donde una reivindicación de método no indica específicamente en las reivindicaciones o descripciones que las etapas deben limitarse a un orden específico, no se pretende de ninguna manera que se infiera un orden, en ningún aspecto. Esto es válido para cualquier posible base no expresada para la interpretación, que incluye las cuestiones de lógica con respecto a la disposición de las etapas o el flujo operacional, el significado simple que se deriva de la organización gramatical o la puntuación, o el número o tipo de aspectos que se describen en la descripción.

Todas las publicaciones y patentes citadas en esta descripción se citan para divulgar y describir los métodos y/o materiales en relación con los que se citan las publicaciones. Todas estas publicaciones y patentes se incorporan en la presente descripción como referencia como si la incorporación como referencia de cada publicación o patente individual se indicara específicamente e individualmente. Esta incorporación como referencia se limita expresamente a los métodos y/o materiales descritos en las publicaciones y patentes citadas y no se extiende a ninguna definición lexicográfica de las publicaciones y patentes citadas. Cualquier definición lexicográfica en las publicaciones y patentes citadas que no se repita expresamente en la presente solicitud no debe tratarse como tal y no debe interpretarse como que define ningún término que aparezca en las reivindicaciones adjuntas. La cita de cualquier publicación es por su divulgación anterior a la fecha de presentación y no deben considerarse una admisión de que la presente divulgación no tiene derecho a anteceder tal publicación en virtud de la divulgación anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas podrían ser diferentes de las fechas de publicación reales que pueden necesitar ser confirmadas independientemente.

Si bien los aspectos de la presente divulgación pueden describirse y reivindicarse en una clase legal particular, tal como la clase legal del sistema, esto es solamente por conveniencia y un experto en la técnica entenderá que cada aspecto de la presente divulgación puede describirse y reivindicarse en cualquier clase legal.

Se debe también entender que la terminología usada en la presente descripción es para el propósito de describir los aspectos particulares solamente y no pretende ser limitante. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la cual pertenecen las composiciones y métodos divulgados. Se entenderá adicionalmente que los términos, tales como aquellos que se definen en los diccionarios que se usan comúnmente, deben interpretarse como que tienen un significado que es consistente con su significado en el contexto de la descripción y la técnica relevante y no deben interpretarse en un sentido idealizado o excesivamente formal, a menos que se defina expresamente en la presente descripción.

Algunos aspectos de la presente divulgación emplearán, a menos que se indique de cualquier otra manera, técnicas de biología molecular, microbiología, química orgánica, bioquímica, fisiología, biología celular, biología de vasos sanguíneos y similares, que están dentro de los conocimientos de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía.

Antes de describir los varios aspectos de la presente divulgación, se proporcionan las siguientes definiciones y deben usarse a menos que se indique de cualquier otra manera. Pueden definirse términos adicionales en otra parte de la presente divulgación.

#### Definiciones

Como se usa en la presente descripción, "que comprende" debe interpretarse como que especifica la presencia de las características, números enteros, etapas, o componentes indicados a que se refiere, pero no excluye la presencia o adición de una o más características, números enteros, etapas, o componentes, o grupos de estos. Además, cada uno de los términos "por", "que comprende", "comprende", "compuesto de", "que incluye", "incluye", "incluido", "que involucra", "involucra", "involucrado", y "tales como" se usan en su sentido abierto, no limitante y pueden usarse intercambiamente. Adicionalmente, el término "que comprende" pretende incluir ejemplos y aspectos que abarcan los términos "que consiste esencialmente de" y "que consiste de". De manera similar, el término "que consiste esencialmente de" pretende incluir ejemplos que abarca el término "que consiste de".

Como se usa en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Así, por ejemplo, la referencia a "una nanopartícula unimolecular", "un nanogrupo" o "una vesícula biomimética", que incluye, pero sin limitarse a, dos o más de tales nanopartículas unimoleculares, nanogrupos o vesículas biomiméticas, que incluyen combinaciones de nanopartículas unimoleculares, nanogrupos o vesículas biomiméticas, y similares.

Se debe señalar que las relaciones, concentraciones, cantidades, y otros datos numéricos pueden expresarse en la presente descripción en un formato de intervalo. Se entenderá adicionalmente que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con otro punto final, como independientemente del otro punto final. Se entiende también que hay un número de valores que se divulgan en la presente descripción, y que cada valor se

divulga también en la presente descripción como “alrededor de” ese valor particular adicionalmente al propio valor. Por ejemplo, si se divulga el valor “10”, entonces “alrededor de 10” también se divulga. Los intervalos pueden expresarse en la presente descripción como de “alrededor de” un valor particular, y/o a “alrededor de” otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “alrededor de”, se debe entender que el valor particular forma un aspecto adicional. Por ejemplo, si se divulga el valor “alrededor de 10”, entonces “10” también se divulga.

Cuando se expresa un intervalo, un aspecto adicional incluye un valor particular y/o al otro valor particular. Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor intermedio o indicado en ese intervalo indicado, se incluye dentro de la divulgación. Los límites inferior y superior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los intervalos más pequeños y también se incluyen dentro de la divulgación, sujetos a cualquier límite excluido específicamente en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de los límites incluidos también se incluyen en la divulgación. Por ejemplo, donde el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen ya sea uno o ambos de aquellos límites incluidos también se incluyen en la divulgación, por ejemplo, la frase “de x a y” incluye el intervalo de ‘x’ a ‘y’ así como también el intervalo mayor que ‘x’ y de menos de ‘y’. El intervalo también puede expresarse como un límite superior, por ejemplo, ‘alrededor de x, y, z, o menos’ y debe interpretarse para incluir los intervalos específicos de ‘alrededor de x’, ‘alrededor de y’ y ‘alrededor de z’ así como también los intervalos de ‘menos de x’, ‘menos de y’, y ‘menos de z’. Igualmente, la frase ‘alrededor de x, y, z, o mayor’ debe interpretarse para incluir los intervalos específicos de ‘alrededor de x’, ‘alrededor de y’, y ‘alrededor de z’ así como también los intervalos de ‘mayor que x’, ‘mayor que y’, y ‘mayor que z’. Adicionalmente, la frase “de alrededor de ‘x’ a ‘y’”, donde ‘x’ e ‘y’ son valores numéricos, incluye “ de alrededor de ‘x’ a alrededor de ‘y’”.

Se debe señalar que las relaciones, concentraciones, cantidades, y otros datos numéricos pueden expresarse en la presente descripción en un formato de intervalo. Se entenderá adicionalmente que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con otro punto final, como independientemente del otro punto final. Se entiende también que hay un número de valores que se divulgan en la presente descripción, y que cada valor se divulga también en la presente descripción como “alrededor de” ese valor particular adicionalmente al propio valor. Por ejemplo, si se divulga el valor “10”, entonces “alrededor de 10” también se divulga. Los intervalos pueden expresarse en la presente descripción como de “alrededor de” un valor particular, y/o a “alrededor de” otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “alrededor de”, se debe entender que el valor particular forma un aspecto adicional. Por ejemplo, si se divulga el valor “alrededor de 10”, entonces “10” también se divulga.

Debe entenderse que tal formato de intervalo se usa por conveniencia y brevedad y, así, debe interpretarse de manera flexible para incluir no solamente los valores numéricos mencionados explícitamente como los límites del intervalo, sino también para incluir todos los valores numéricos individuales o subintervalos abarcados dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se mencionara explícitamente. Para ilustrar, un intervalo numérico de “alrededor de 0,1 % a 5 %” debe interpretarse que incluye no solamente los valores mencionados explícitamente de alrededor de 0,1 % a alrededor de 5 %, sino que también incluye valores individuales (por ejemplo, alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, y alrededor de 4 %) y los subintervalos (por ejemplo, de alrededor de 0,5 % a alrededor de 1,1 %; de alrededor de 5 % a alrededor de 2,4 %; de alrededor de 0,5 % a alrededor de 3,2 %, y de alrededor de 0,5 % a alrededor de 4,4 %, y otros subintervalos posibles) dentro del intervalo indicado.

Como se usa en la presente descripción, “alrededor de”, “aproximadamente”, “sustancialmente” y similares, cuando se usan en relación con una variable numérica, generalmente pueden referirse al valor de la variable y a todos los valores de la variable que están dentro del error experimental (por ejemplo, dentro del intervalo de confianza del 95 % para la media) o dentro de +/- 10 % del valor indicado, el que sea mayor. Como se usa en la presente descripción, los términos “alrededor de”, “aproximado”, “a o alrededor de”, y “sustancialmente” significan que la cantidad o valor en cuestión puede ser el valor exacto o un valor que proporcione resultados o efectos equivalentes como se menciona en las reivindicaciones o se enseña en la presente descripción. Esto es, se entiende que cantidades, tamaños, formulaciones, parámetros, y otras cantidades y características no son ni necesitan ser exactos, sino que pueden ser aproximados y/o mayores o menores, como se desee, que reflejan tolerancias, factores de conversión, redondeo, error de medición y similares, y otros factores que conocen aquellos expertos en la técnica, de manera que se obtengan resultados o efectos equivalentes. En algunas circunstancias, el valor que proporciona resultados o efectos equivalentes no puede determinarse razonablemente. En general, una cantidad, tamaño, formulación, parámetro u otra cantidad o característica es “alrededor de”, “aproximado” o “a o alrededor de”, se indique expresamente o no que es tal. Se entiende que donde se usa “alrededor de”, “aproximado”, o “a o alrededor de” antes de un valor cuantitativo, el parámetro también incluye el propio valor cuantitativo específico, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera.

Como se usa en la presente descripción, los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir, y que la descripción incluye ejemplos donde dicho evento o circunstancia ocurre y ejemplos donde no.

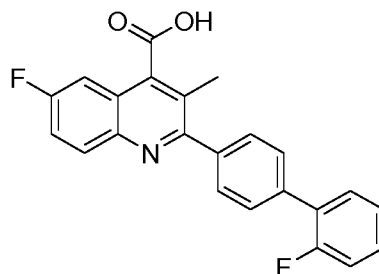
Como se usa en la presente descripción, "dihidroorotato deshidrogenasa" y "DHODH" pueden usarse indistintamente y se refieren a una enzima codificada por un gen en seres humanos con una ubicación citogenética de 16q22.2 y una ubicación molecular de los pares de bases 72 008 744 a 72 025 417 en el cromosoma 16 (Anotación de Homo sapiens Versión 109, GRCh38.p12). La estructura del gen en seres humanos comprende 9 exones. DHODH tiene una clasificación EC de 1.3.1.1; una ubicación intracelular dentro de las mitocondrias; y cataliza la cuarta etapa enzimática en la biosíntesis de novo de pirimidinas. A DHODH también se le ha denominado DHODEHASA; dihidroorotato deshidrogenasa mitocondrial; dihidroorotato deshidrogenasa, precursor mitocondrial; dihidroorotato oxidasa; complemento humano de levadura URA1; POADS; PYRD\_HUMAN; y URA1.

Los términos "inhibe", "que inhibe" o "inhibidor" de DHODH, como se usan en la presente descripción, se refieren a la inhibición de la enzima DHODH, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

Como se usa en la presente descripción, "IC<sub>50</sub>", pretende referirse a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para una inhibición del 50 % de un proceso biológico, reacción enzimática o componente de un proceso biológico o enzimático. Por ejemplo, IC<sub>50</sub> se refiere a la concentración inhibitoria (IC) semimáxima (50 %) de una sustancia determinada en un ensayo adecuado. Por ejemplo, una IC<sub>50</sub> para la actividad de DHODH se puede determinar en un ensayo enzimático *in vitro* mediante el uso de los métodos descritos en la presente descripción. Alternativamente, una actividad se puede determinar en un ensayo basado en células, que incluye la medición de una actividad o función asociada con la inhibición del proceso o enzima diana. Es decir, la actividad de DHODH se puede determinar indirectamente en un ensayo de proliferación celular basado en células. Se cree que la inhibición de DHODH puede conducir a la detención o inhibición del crecimiento en tipos celulares adecuados. La actividad de DHODH se puede determinar en una célula adecuada, tal como una célula de AML primaria o una línea celular de AML, mediante el uso de un ensayo de proliferación celular, tal como un ensayo con MTS como se describe en la presente descripción, o un ensayo de formación de colonias celulares como se describe en la presente descripción. Las líneas celulares adecuadas se describen a continuación en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, el término "inmunitario" incluye células del sistema inmunológico y células que realizan una función o actividad en una respuesta inmunitaria, tales como, pero sin limitarse a, células T, células B, linfocitos, macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos, células plasmáticas, glóbulos blancos, células presentadoras de antígenos y células asesinas naturales.

Como se usa en la presente descripción, "brequinar" y "BQR", que pueden usarse indistintamente, se refieren al compuesto que tiene una estructura representada por la siguiente fórmula:



También se puede hacer referencia a brequinar por el nombre químico IUPAC, o ácido 6-fluoro-2-(2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-yl)-3-metil-4-quinolinocarboxílico. Las formas de sal comunes son brequinar potásico y brequinar sódico (también denominado en la presente descripción BQR Na), que son las sales de metales alcalinos de la base conjugada del ácido carboxílico. A veces se hace referencia a brequinar como DuP-785 o NSC-368390.

Como se usa en la presente descripción, "enfermedad de injerto-contra-huésped", "enfermedad de injerto contra huésped" y GVHD pueden usarse indistintamente y se refieren a complicaciones clínicas después de un trasplante de tejido alogénico. Se asocia comúnmente con el trasplante de células madre o de médula ósea, pero el término también se aplica a otras formas de injerto de tejido. Las células inmunitarias (glóbulos blancos) del tejido (el injerto) reconocen al receptor (el huésped) como "extraño". Después, las células inmunitarias trasplantadas atacan las células del cuerpo del huésped. La GVHD también puede ocurrir después de una transfusión de sangre si los productos sanguíneos usados no se han irradiado ni tratado con un sistema de reducción de patógenos aprobado.

Como se usa en la presente descripción, "administrar" puede referirse a una administración que es oral, tópica, intravenosa, subcutánea, transcutánea, transdérmica, intramuscular, intraarticular, parenteral, intraarteriolar, intradérmica, intraventricular, intraósea, intraocular, intracraneal, intraperitoneal, intralesional, intranasal, intracardiaca, intraarticular, intracavernosa, intratecal, intravítrea, intracerebral, intracerebroventricular, intratimpánica, intracoclear, rectal, vaginal, por inhalación, por catéteres, endoprótesis o por medio de un depósito implantado u otro dispositivo que administre, ya sea activa o pasivamente (por ejemplo por difusión) una composición al espacio perivascular y la adventicia. Por ejemplo, un dispositivo médico tal como una endoprótesis puede contener una

composición o formulación dispuesta en su superficie, que después puede disolverse o distribuirse de cualquier otra manera al tejido y las células circundantes. El término "parenteral" puede incluir técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. La administración puede ser continua o intermitente. En varios aspectos, una preparación puede administrarse terapéuticamente; es decir, administrarse para tratar una enfermedad o afección existente. En varios aspectos adicionales, una preparación puede administrarse de forma profiláctica; es decir, administrarse para la prevención de una enfermedad o afección.

Como se usa en la presente descripción, "agente terapéutico" puede referirse a cualquier sustancia, compuesto, molécula y similares, que puede ser biológicamente activa o de cualquier otra manera puede inducir un efecto farmacológico, inmunogénico, biológico y/o fisiológico en un sujeto al que se administra mediante acción local y/o sistémica. Un agente terapéutico puede ser un agente activo primario, o en otras palabras, el(los) componente(s) de una composición al(a los) que se atribuye la totalidad o parte del efecto de la composición. Un agente terapéutico puede ser un agente terapéutico secundario o, en otras palabras, el(los) componente(s) de una composición al(a los) que se atribuye una parte adicional y/u otro efecto de la composición. Por lo tanto, el término abarca aquellos compuestos o productos químicos tradicionalmente considerados como fármacos, vacunas y productos biofarmacéuticos, que incluyen moléculas tales como proteínas, péptidos, hormonas, ácidos nucleicos, constructos génicos y similares. Ejemplos de agentes terapéuticos se describen en referencias bibliográficas muy conocidas tales como el Merck Index (14ta edición), Physicians' Desk Reference (64ta edición) y The Pharmacological Basis of Therapeutics (12ma edición), e incluyen, sin limitación, medicamentos; vitaminas; complementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento, prevención, diagnóstico, cura o mitigación de una enfermedad o dolencia; sustancias que afectan la estructura o función del cuerpo, o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de haberlos colocado en un entorno fisiológico. Por ejemplo, el término "agente terapéutico" incluye compuestos o composiciones para el uso en todas las áreas terapéuticas principales, que incluyen, pero sin limitarse a, adyuvantes; antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales; analgésicos y combinaciones de analgésicos, anoréxicos, agentes antiinflamatorios, antiepilépticos, anestésicos locales y generales, hipnóticos, sedantes, agentes antipsicóticos, agentes neurolepticos, antidepresivos, ansiolíticos, antagonistas, agentes neurobloqueadores, agentes anticolinérgicos y colinomiméticos, agentes antimuscarínicos y muscarínicos, antiadrenérgicos, antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, hormonas y nutrientes, antiarrítmicos, agentes antiasmáticos, anticonvulsivos, antihistamínicos, antieméticos, antineoplásicos, antipruriginosos, antipiréticos; antiespasmódicos, preparaciones cardiovasculares (que incluyen bloqueadores de los canales de calcio, betabloqueadores, beta-agonistas y antiarrítmicos), antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado; descongestionantes; agentes de diagnóstico; hormonas; estimulantes del crecimiento óseo e inhibidores de la resorción ósea; inmunosupresores; relajantes musculares; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas, péptidos y fragmentos de estos (ya sean de origen natural, sintetizados químicamente o producidos de forma recombinante); y moléculas de ácido nucleico (formas poliméricas de dos o más nucleótidos, ya sean ribonucleótidos (ARN) o desoxirribonucleótidos (ADN) que incluyen moléculas tanto monocatenarias como bicatenarias, constructos génicos, vectores de expresión, moléculas antisentido y similares), moléculas pequeñas (por ejemplo, doxorubicina) y otras macromoléculas biológicamente activas tales como, por ejemplo, proteínas y enzimas. El agente puede ser un agente biológicamente activo usado en aplicaciones médicas, que incluyen veterinarias, y en agricultura, tal como con plantas, así como también en otras áreas. El término agente terapéutico también incluye, sin limitación, medicamentos; vitaminas; complementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento, prevención, diagnóstico, cura o mitigación de enfermedades o dolencias; o sustancias que afectan la estructura o función del cuerpo; o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de haberlos colocado en un entorno fisiológico predeterminado.

Como se usa en la presente descripción, "kit" significa una colección de al menos dos componentes que constituyen el kit. Juntos, los componentes constituyen una unidad funcional para un propósito determinado. Los miembros componentes individuales pueden empaquetarse físicamente juntos o por separado. Por ejemplo, un kit que comprende una instrucción para usar el kit puede o no incluir físicamente la instrucción con otros miembros componentes individuales. En cambio, la instrucción se puede suministrar como un miembro componente separado, ya sea en papel o en formato electrónico que se puede suministrar en un dispositivo de memoria legible por ordenador o descargarse de un sitio web de Internet, o como una presentación grabada.

Como se usa en la presente descripción, "instrucción(ones)" significa documentos que describen materiales o metodologías relevantes pertenecientes a un kit. Estos materiales pueden incluir cualquier combinación de lo siguiente: información general, lista de componentes y su información de disponibilidad (información de compra, etc.), protocolos breves o detallados para usar el kit, solución de problemas, referencias, soporte técnico y cualquier otro documento relacionado. Las instrucciones se pueden suministrar con el kit o como un miembro componente separado, ya sea en papel o en formato electrónico que se puede suministrar en un dispositivo de memoria legible por ordenador o descargarse de un sitio web de Internet, o como una presentación grabada. Las instrucciones pueden comprender uno o múltiples documentos y se pretende que incluyan actualizaciones futuras.

Como se usa en la presente descripción, "unido" puede referirse a una interacción covalente o no covalente entre dos o más moléculas. Las interacciones no covalentes pueden incluir enlaces iónicos, interacciones electrostáticas, fuerzas de van der Waals, interacciones dipolo-dipolo, interacciones dipolo-dipolo inducido, fuerzas de dispersión de London,

enlaces de hidrógeno, enlaces de halógeno, interacciones electromagnéticas, interacciones  $\pi$ - $\pi$ , interacciones catión- $\pi$ , interacciones anión- $\pi$ , interacciones polares  $\pi$  y efectos hidrófobos.

5 Como se usa indistintamente en la presente descripción, "sujeto", "individuo" o "paciente" pueden referirse a un organismo vertebrado, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano). "Sujeto" también puede referirse a una célula, una población de células, un tejido, un órgano o un organismo, preferentemente un ser humano y constituyentes de estos. Se entiende que un vertebrado puede ser un mamífero, un pez, un ave, un reptil o un anfibio. Por tanto, el sujeto de los métodos divulgados en la presente descripción puede ser un ser humano, un primate no humano, un caballo, un cerdo, un conejo, un perro, una oveja, una cabra, una vaca, un gato, un conejillo de indias o un roedor. El término no denota una edad o sexo particular. Además, se pretende abarcar sujetos adultos y recién nacidos, así como también fetos, ya sean masculinos o femeninos. Un paciente se refiere a un sujeto aquejado de una afección, enfermedad o trastorno clínico. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

15 Como se usa en la presente descripción, los términos "tratar" y "tratamiento", se refieren generalmente a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser, pero no necesariamente tiene que ser, profiláctico en términos de prevenir o prevenir parcialmente una enfermedad, síntoma o afección de esta, tal como un cáncer, un trastorno o una enfermedad asociada con la proliferación de células T, o una enfermedad de injerto contra huésped. El efecto puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad, afección, síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad, trastorno o afección. El término "tratamiento" como se usa en la presente descripción puede incluir cualquier tratamiento de un cáncer, un trastorno o una enfermedad asociada con la proliferación de células T, o una enfermedad de injerto contra huésped en un sujeto, particularmente un ser humano y puede incluir uno cualquiera o más de los siguientes: (a) prevenir la aparición de la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no tiene un diagnóstico de que la padece; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es decir, mitigar o mejorar la enfermedad y/o sus síntomas o afecciones. El término "tratamiento", como se usa en la presente descripción, puede referirse al tratamiento terapéutico solo, al tratamiento profiláctico solo o al tratamiento tanto terapéutico como profiláctico. Los que necesitan tratamiento (sujetos que lo necesitan) pueden incluir los que ya tienen el trastorno y/o aquellos en los que debe prevenirse el trastorno. Como se usa en la presente descripción, el término "tratar" puede incluir inhibir la enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, impedir su progreso; y aliviar la enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, causar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección. El tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección puede incluir mejorar al menos un síntoma de la enfermedad, trastorno o afección particular, incluso si la fisiopatología subyacente no se ve afectada, por ejemplo, tal como tratar el dolor de un sujeto mediante la administración de un agente analgésico aun cuando dicho agente no trata la causa del dolor.

35 Como se usa en la presente descripción, "dosis", "dosis unitaria" o "dosificación" pueden referirse a unidades físicamente discretas adecuadas para su uso en un sujeto, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de un compuesto divulgado y/o una composición farmacéutica de este calculada para producir la respuesta o respuestas deseadas en asociación con su administración.

40 Como se usa en la presente descripción, "terapéutico" puede referirse a tratar, curar y/o mejorar una enfermedad, trastorno, afección o efecto secundario, o a disminuir la velocidad de avance de una enfermedad, trastorno, afección o efecto secundario.

45 Como se usa en la presente descripción, "cantidad eficaz" puede referirse a la cantidad de un compuesto divulgado o composición farmacéutica proporcionada en la presente divulgación que es suficiente para efectuar una respuesta biológica, emocional, médica o clínica beneficiosa o deseada de una célula, tejido, sistema, animal o ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones. El término también puede incluir dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar o restablecer una función fisiológica sustancialmente normal.

50 Como se usa en la presente divulgación, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto sobre los síntomas no deseados, pero generalmente es insuficiente para causar efectos secundarios adversos. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o en coincidencia con el compuesto específico empleado, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia de un profesional médico y bien conocidos en la técnica médica. En el caso de tratar una enfermedad o afección particular, en algunos casos, la respuesta deseada puede ser inhibir la progresión de la enfermedad o afección. Esto puede involucrar solo frenar temporalmente la progresión de la enfermedad. Sin embargo, en otros casos, puede ser conveniente detener la progresión de la enfermedad de forma permanente. Esto puede monitorearse mediante métodos de diagnóstico habituales conocidos por un experto en la técnica para cualquier enfermedad particular. La respuesta deseada al tratamiento de la enfermedad o afección también puede ser retrasar la aparición o incluso prevenir la aparición de la enfermedad o afección.

Por ejemplo, está dentro de la experiencia en la técnica comenzar con dosis de un compuesto a niveles más bajos que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para propósitos de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis únicas pueden contener tales cantidades o submúltiplos de estas que constituyan la dosis diaria. El médico individual puede ajustar la dosificación en el caso de cualquier contraindicación. Se prefiere generalmente que se use una dosis máxima de los agentes farmacológicos de la divulgación (solo o en combinación con otros agentes terapéuticos), es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con el buen criterio médico. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que un paciente puede insistir en una dosis más baja o una dosis tolerable por razones médicas, razones psicológicas o prácticamente por cualquier otra razón.

Una respuesta a una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto y/o composición farmacéutica divulgada, por ejemplo, se puede medir mediante la determinación de los efectos fisiológicos del tratamiento o medicamento, tales como la disminución o ausencia de los síntomas de la enfermedad después de la administración del tratamiento o agente farmacológico. Un experto en la técnica conocerá otros ensayos y pueden emplearse para medir el nivel de la respuesta. La cantidad de un tratamiento se puede variar, por ejemplo, mediante el aumento o disminución de la cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica divulgada, mediante el cambio del compuesto y/o composición farmacéutica divulgada administrada, mediante el cambio de la vía de administración, mediante el cambio del momento de la dosificación, etcétera. La dosificación puede variar y puede administrarse en una o más administraciones de dosis diaria, durante uno o varios días. Se puede encontrar en la bibliografía, la orientación para dosificaciones apropiadas de clases determinadas de productos farmacéuticos.

En la presente divulgación, se entiende que en algunos casos, una cantidad o dosis eficaz de un compuesto divulgado es la cantidad de la composición que es capaz de inhibir DHODH para proporcionar una disminución clínicamente significativa de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico, como resultado de la inhibición de DHODH. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos. En algunos aspectos, una "cantidad eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina mediante el uso de técnicas, tales como un estudio de escalado de la dosis.

Como se usa en la presente descripción, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz para prevenir la aparición o el inicio de una enfermedad o afección.

Como se usa en la presente descripción, el término "prevenir" o "que previene" se refiere a impedir, evitar, obviar, anticipar, detener u obstaculizar que algo suceda, especialmente mediante una acción anticipada. Se entiende que cuando en la presente descripción se usa reducir, inhibir o prevenir, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera, el uso de las otras dos palabras también se divulga expresamente.

El término "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es biológicamente o de cualquier otra manera inconveniente, es decir, sin causar un nivel inaceptable de efectos biológicos inconvenientes ni interactuar de manera perjudicial.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en la presente descripción, significa sales de los agentes principales activos que se preparan con ácidos o bases que son toleradas por un sistema biológico o toleradas por un sujeto o toleradas por un sistema biológico y toleradas por un sujeto cuando se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener mediante el contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: la sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, sal de magnesio, sal de litio, sal de estroncio o una similar. Cuando los compuestos de la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido se pueden obtener mediante el contacto de la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a; las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenfosfórico, dihidrogenfosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como también las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. Además se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galactunórico y similares.

El término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres de compuestos de la presente divulgación que se hidrolizan in vivo e incluyen aquellos que se metabolizan fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o una sal de este. Ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación incluyen ésteres de alquilo C1 -a-C6 y ésteres de cicloalquilo C5 -a-C7, aunque se prefieren los ésteres de alquilo C1 -a-C4. Los ésteres de los compuestos divulgados se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Los ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden anexar a grupos hidroxilo mediante reacción del compuesto que

contiene el grupo hidroxilo con un ácido y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con un ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, los ésteres farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico mediante reacción del compuesto con una base tal como trietilamina y un haluro de alquilo, por ejemplo con yoduro de metilo, yoduro de bencilo, yoduro de ciclopentilo o triflato de alquilo. También se pueden preparar mediante reacción del compuesto con un ácido tal como ácido clorhídrico y un alcohol tal como etanol o metanol.

El término "amida farmacéuticamente aceptable" se refiere a amidas no tóxicas de la presente divulgación derivadas de amoniaco, alquilaminas primarias C1 -a-C6 y dialquilaminas secundarias C1 -a-C6. En el caso de aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren las amidas derivadas de amoniaco, amidas primarias de alquilo C1 -a-C3 y amidas secundarias de dialquilo C1 -a-C2. Las amidas de los compuestos divulgados se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales. Se pueden preparar amidas farmacéuticamente aceptables a partir de compuestos que contienen grupos amino primarios o secundarios mediante reacción del compuesto que contiene el grupo amino con un anhídrido de alquilo, anhídrido de arilo, haluro de acilo o haluro de aroilo. En el caso de compuestos que contienen grupos ácido carboxílico, las amidas farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de compuestos que contienen los grupos ácido carboxílico mediante reacción del compuesto con una base tal como trietilamina, un agente deshidratante tal como dicitclohexil carbodiimida o carbonil diimidazol, y una alquilamina, dialquilamina, por ejemplo con metilamina, dietilamina y piperidina. También se pueden preparar mediante reacción del compuesto con un ácido tal como ácido sulfúrico y un ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético, o con un ácido y un ácido arilcarboxílico tal como ácido benzoico en condiciones de deshidratación tales como con la adición de tamices moleculares. La composición puede contener un compuesto de la presente divulgación en forma de un profármaco farmacéuticamente aceptable.

El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" o "profármaco" representa aquellos profármacos de los compuestos de la presente divulgación que son, dentro del alcance del criterio médico acertado, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso previsto. Los profármacos de la presente divulgación se pueden transformar rápidamente in vivo en un compuesto original que tiene una estructura de un compuesto divulgado, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. Se proporciona un análisis exhaustivo en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

El término "poner en contacto", como se usa en la presente descripción, se refiere a acercar un compuesto o composición farmacéutica divulgada cerca de una célula, una proteína diana u otra entidad biológica de tal manera que el compuesto o composición farmacéutica divulgada pueda afectar la actividad de la una célula, proteína diana u otra entidad biológica, ya sea directamente; *es decir*, por interacción con la propia célula, proteína diana u otra entidad biológica, o indirectamente; *es decir*, por interacción con otra molécula, cofactor, factor o proteína de la que depende la actividad de la propia célula, proteína diana u otra entidad biológica.

Se entiende que, a menos que se especifique de cualquier otra manera, las temperaturas a las que se hace referencia en la presente descripción se basan en presión atmosférica (es decir, una atmósfera).

Como se usa en la presente descripción, la nomenclatura de los compuestos, que incluyen los compuestos orgánicos, se puede dar mediante el uso de nombres comunes, recomendaciones de nomenclatura de IUPAC, IUBMB o CAS. Cuando están presentes una o más características estereoquímicas, pueden emplearse las reglas de Cahn-Ingold-Prelog para la estereoquímica para designar la prioridad estereoquímica, la especificación *E/Z* y similares. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la estructura de un compuesto si se le da un nombre, ya sea mediante la reducción sistemática de la estructura del compuesto mediante el uso de convenciones de nomenclatura, o mediante software comercialmente disponible, tal como CHEMDRAW™ (CambridgeSoft Corporation, EE. UU.).

Como se usa en la presente descripción, el término "sustituido" se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos y aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos a continuación. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferente para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta divulgación, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquiera de los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta divulgación no pretende limitarse de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. Además, los términos "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que la sustitución es de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, *por ejemplo*, un compuesto que no sufre, espontáneamente, transformación tal como mediante reorganización, ciclización, eliminación, etc. También se contempla que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales se pueden sustituir adicionalmente opcionalmente (*es decir*, sustituido adicionalmente o no sustituido).

Al definir varios términos, "A<sup>1</sup>", "A<sup>2</sup>", "A<sup>3</sup>" y "A<sup>4</sup>" se usan en la presente descripción como símbolos genéricos para representar varios sustituyentes específicos. De manera similar, "Ar<sup>1</sup>", "Ar<sup>2</sup>", "Ar<sup>3</sup>" y "Ar<sup>4</sup>" se usan en la presente descripción como símbolos genéricos para representar varios sustituyentes arilo específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, sin limitarse a los divulgados en la presente descripción, y cuando se definen para ser determinados sustituyentes en un caso, pueden, en otro caso, definirse como algunos otros sustituyentes.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente descripción, denota un resto hidrocarbonado que puede ser de cadena lineal (*es decir*, no ramificado), ramificado o cíclico (que incluyen los policíclicos condensados, con puente y espirocondensados) y puede estar completamente saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono. Los grupos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenoilo y alquinilo lineales o ramificados, e híbridos de estos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenoil)alquilo o (cicloalquil)alquenoilo.

El término "alquilo" como se usa en la presente descripción es un grupo hidrocarbonado saturado ramificado o no ramificado de 1 a 24 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, *s*-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, tetradecilo, hexadecilo, eicosilo, tetracosilo y similares. El grupo alquilo puede ser cíclico o acíclico. El grupo alquilo puede ser ramificado o no ramificado. El grupo alquilo puede ser sustituido o no sustituido. Por ejemplo, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero sin limitarse a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, como se describe en la presente descripción. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo alquilo que contiene de uno a seis (*por ejemplo*, de uno a cuatro) átomos de carbono. El término grupo alquilo también puede ser un alquilo C1, alquilo C1-C2, alquilo C1-C3, alquilo C1-C4, alquilo C1-C5, alquilo C1-C6, alquilo C1-C7, alquilo C1-C8, alquilo C1-C9, alquilo C1-C10 y similares hasta y que incluye un alquilo C1-C24.

A lo largo de la descripción "alquilo" se usa generalmente para referirse tanto a grupos alquilo no sustituidos como grupos alquilo sustituidos; sin embargo, los grupos alquilo sustituidos también se refieren específicamente en la presente mediante la identificación del/de los sustituyente/s específico/s en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "alquilo halogenado" o "haloalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más haluros, *por ejemplo*, flúor, cloro, bromo o yodo. Alternativamente, el término "monohaloalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con un solo haluro, *por ejemplo*, flúor, cloro, bromo o yodo. El término "polihaloalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido independientemente con dos o más haluros, *es decir*, no es necesario que cada sustituyente haluro sea el mismo haluro que otro sustituyente haluro, ni es necesario que los múltiples casos de un sustituyente haluro estén en el mismo carbono. El término "alcoxilalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos alcoxi, como se describe a continuación. El término "aminoalquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos amino. El término "hidroxialquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos hidroxilo. Cuando se usa "alquilo" en un caso y un término específico tal como "hidroxialquilo" se usa en otro, no se pretende implicar que el término "alquilo" no se refiera también a términos específicos tal como "hidroxialquilo" y similares.

Como se usa en la presente descripción, "aminoalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada en el que al menos un hidrógeno se reemplaza con un grupo amino, generalmente 1-3 grupos amino. Ejemplos no limitantes de grupos aminoalquilo incluyen  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CHCH}_3\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_3\text{NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CHNH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  y similares.

Como se usa en la presente descripción, "alquilamino" se refiere a un grupo amino que tiene al menos un hidrógeno reemplazado con un grupo alquilo. Por tanto, alquilamino se refiere al grupo  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ , en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo, siempre que al menos uno de R<sup>a</sup> o R<sup>b</sup> sea un alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquilamino incluyen  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$  y similares.

Como se usa en la presente descripción, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada en el que al menos un hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo, generalmente 1-3 grupos hidroxilo. Ejemplos no limitantes de grupos hidroxialquilo incluyen  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CHCH}_3\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_3\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CHOHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{OH}$  y similares.

El término "alcanodiilo", como se usa en la presente descripción, a menos que se indique de cualquier otra manera, significa radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen átomos de carbono. Por ejemplo, "alcanodiilo C1-C6" se referiría a radicales hidrocarbonados saturados bivalentes de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metileno, 1,2-etanodiilo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ), propanodiilo o 1,3-propanodiilo ( $-(\text{CH}_2)_3-$ ), butanodiilo o 1,4-butanodiilo ( $-(\text{CH}_2)_4-$ ), pentanodiilo o 1,5-pentanodiilo ( $-(\text{CH}_2)_5-$ ), hexanodiilo o 1,6-hexanodiilo ( $-(\text{CH}_2)_6-$ ) y los isómeros ramificados de estos (*por ejemplo*, isopropanodiilo ( $-\text{CHCH}_3\text{CH}_2-$ )). Los grupos alcanodiilo pueden estar sustituidos adicionalmente, *por ejemplo*, aminoalcanodiilo o hidroxialcanodiilo.

Como se usa en la presente descripción, "aminoalcanodifilo" se refiere a un grupo alcanodifilo de cadena lineal o ramificada en el que al menos un hidrógeno se reemplaza con un grupo amino, generalmente 1-3 grupos amino. Ejemplos no limitantes de grupos aminoalcanodifilo incluyen  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CHCH}_3\text{NH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCH}_3\text{NH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CHNH}_2(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHNH}_2(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CHCH}_3(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$  y similares.

Como se usa en la presente descripción, "hidroxialcanodifilo" se refiere a un grupo alcanodifilo de cadena lineal o ramificada en el que al menos un hidrógeno se reemplaza con un grupo hidroxilo, generalmente 1-3 grupos hidroxilo. Ejemplos no limitantes de grupos hidroxialcanodifilo incluyen  $-\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CCH}_3\text{OH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CCH}_3\text{OH}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{CH}_2)_2-$ ,  $-\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{CHOH}-$  y similares.

Los términos "alcoxi" y "alcoxilo", como se usa en la presente descripción, se refieren a un grupo alquilo o cicloalquilo unido a través de un enlace éter; es decir, un grupo "alcoxi" se puede definir como  $-\text{OA}^1$  donde  $\text{A}^1$  es alquilo o cicloalquilo como se definió anteriormente. "Alcoxi" también incluye polímeros de grupos alcoxi como se acaba de describir; es decir, un alcoxi puede ser un poliéter tal como  $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$  u  $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$ , donde "a" es un número entero de 1 a 200 y  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$  y  $\text{A}^3$  son grupos alquilo y/o cicloalquilo.

El término "grupo aromático" como se usa en la presente descripción se refiere a una estructura de anillo que tiene nubes cíclicas de electrones  $\pi$  deslocalizados por encima y por debajo del plano de la molécula, donde las nubes  $\pi$  contienen  $(4n+2)$  electrones  $\pi$ . Un análisis adicional sobre la aromaticidad se encuentra en Morrison y Boyd, Organic Chemistry, (5ta Ed., 1987), Capítulo 13, titulado "Aromaticity", páginas 477-497, incorporado en la presente descripción como referencia. El término "grupo aromático" incluye tanto grupos arilo como heteroarilo.

El término "arilo" como se usa en la presente descripción es un grupo que contiene cualquier grupo aromático a base de carbono que incluye, pero sin limitarse a, benceno, naftaleno, fenilo, bifenilo, antraceno y similares. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero sin limitarse a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído,  $-\text{NH}_2$ , ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol como se describe en la presente descripción. El término "biarilo" es un tipo específico de grupo arilo y se incluye en la definición de "arilo". Además, el grupo arilo puede ser una estructura de un solo anillo o comprender estructuras de múltiples anillos que son estructuras de anillos condensados o unidos por medio de uno o más grupos puente tales como un enlace carbono-carbono. Por ejemplo, biarilo se refiere a dos grupos arilo que se unen entre sí por medio de una estructura de anillo condensado, como en naftaleno, o se unen por medio de uno o más enlaces carbono-carbono, como en bifenilo.

Los términos "amina" o "amino" como se usan en la presente descripción se representan por la fórmula  $-\text{NA}^1\text{A}^2$ , donde  $\text{A}^1$  y  $\text{A}^2$  pueden ser, independientemente, hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o heteroarilo como se describe en la presente descripción. Un ejemplo específico de amino es  $-\text{NH}_2$ .

El término "ácido carboxílico" como se usa en la presente descripción se representa por la fórmula  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ .

Los términos "halo", "halógeno" o "haluro", como se usan en la presente descripción, pueden usarse indistintamente y se refieren a F, Cl, Br o I.

El término "hidroxilo" o "hidroxilo" como se usa en la presente descripción se representa por la fórmula  $-\text{OH}$ .

El término "nitro" como se usa en la presente descripción se representa por la fórmula  $-\text{NO}_2$ .

El término "nitrilo" o "ciano" como se usa en la presente descripción se representa por la fórmula  $-\text{CN}$ .

" $\text{R}^1$ ", " $\text{R}^2$ ", " $\text{R}^3$ ", . . . " $\text{R}^n$ ", donde n es un número entero, como se usa en la presente descripción puede poseer, independientemente, uno o más de los grupos enumerados anteriormente. Por ejemplo, si  $\text{R}^1$  es un grupo alquilo de cadena lineal, uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un haluro y similares. En dependencia de los grupos que se seleccionan, un primer grupo puede incorporarse dentro del segundo grupo o, alternativamente, el primer grupo puede ser colgante (es decir, estar unido) al segundo grupo. Por ejemplo, con la frase "un grupo alquilo que comprende un grupo amino", el grupo amino puede incorporarse dentro de la cadena principal del grupo alquilo. Alternativamente, el grupo amino puede estar unido a la cadena principal del grupo alquilo. La naturaleza del/de los grupo(s) que se selecciona(n) determinará si el primer grupo está embebido o unido al segundo grupo.

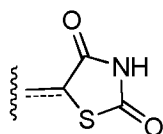
Como se describe en la presente descripción, los compuestos de la divulgación pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. A menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente adecuado en

5 cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura determinada se puede sustituir con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas en esta divulgación son preferentemente solo las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. También se  
 10 se contemplan que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales se pueden sustituir adicionalmente opcionalmente (es decir, sustituido adicionalmente o no sustituido).

El término "estable", como se usa en la presente descripción, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección, y, en ciertos aspectos, su  
 15 recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos divulgados en la presente descripción.

El término "residuo orgánico" define un residuo que contiene carbono, es decir, un residuo que comprende al menos un átomo de carbono, e incluye, pero no se limita a, los grupos, residuos o radicales que contienen carbono definidos  
 20 anteriormente. Los residuos orgánicos pueden contener varios heteroátomos, o unirse a otra molécula a través de un heteroátomo, que incluye oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o similares. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, alquilo o alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, grupos amida, etc. Los residuos orgánicos pueden comprender preferentemente de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 15 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono o de 1 a 4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un residuo orgánico puede comprender de 2 a 18 átomos de carbono, de 2 a 15 átomos de carbono, de 2 a 12 átomos de carbono, de 2 a 8 átomos de carbono, de 2 a 4 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono.

Un sinónimo muy cercano del término "residuo" es el término "radical", que, como se usa en la descripción y en las reivindicaciones finales, se refiere a un fragmento, grupo o subestructura de una molécula descrita en la presente descripción, independientemente de cómo se prepare la molécula. Por ejemplo, un radical 2,4-tiazolidinodiona en un compuesto particular tiene la estructura:



independientemente de si se usa tiazolidinodiona para preparar el compuesto. En algunas modalidades, el radical (por ejemplo, un alquilo) puede estar modificado adicionalmente (es decir, alquilo sustituido) al tener unidos al mismo uno o más "radicales sustituyentes". El número de átomos en un radical determinado no es crítico para la presente divulgación a menos que se indique lo contrario en otra parte en la presente descripción.

Los "radicales orgánicos", como se define y usa el término en la presente descripción, contienen uno o más átomos de carbono. Un radical orgánico puede tener, por ejemplo, 1-26 átomos de carbono, 1-18 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono o 1-4 átomos de carbono. En un aspecto adicional, un radical orgánico puede tener 2-26 átomos de carbono, 2-18 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono o 2-4 átomos de carbono. Los radicales orgánicos a menudo tienen hidrógeno unido a al menos algunos de los átomos de carbono del radical orgánico. Un ejemplo de un radical orgánico que no comprende átomos inorgánicos es un radical 5, 6, 7, 8-tetrahidro-2-naftilo. En algunas modalidades, un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos al mismo o en el mismo, que incluyen halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y similares. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen, pero no se limitan, unos radicales alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en donde los términos se definen en otra parte en la presente descripción. Algunos ejemplos no limitantes de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.

Los "radicales inorgánicos", como se define y usa el término en la presente descripción, no contienen átomos de carbono y, por lo tanto, comprenden solo átomos distintos de carbono. Los radicales inorgánicos comprenden combinaciones unidas de átomos seleccionados de hidrógeno, nitrógeno, oxígeno, silicio, azufre, selenio y halógenos tales como flúor, cloro, bromo y yodo, que pueden estar presentes individualmente o unidos entre sí en sus combinaciones químicamente estables. Los radicales inorgánicos tienen 10 o menos, o preferentemente de uno a seis o de uno a cuatro átomos inorgánicos como los enumerados anteriormente unidos entre sí. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero sin limitarse a, amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato y radicales inorgánicos similares comúnmente conocidos. Los radicales inorgánicos no tienen unidos en los mismos los elementos metálicos de la tabla periódica (tales como metales alcalinos, metales alcalinotérreos, metales de transición, metales lantánidos o metales actínidos), aunque tales iones metálicos a veces pueden servir como catión farmacéuticamente aceptable para radicales inorgánicos aniónicos tales como sulfato, fosfato o radicales inorgánicos aniónicos similares. Los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico,

estaño, plomo o telurio, ni los elementos de gases nobles, a menos que se indique específicamente de cualquier otra manera en otra parte en la presente descripción.

5 Como se usa en la presente descripción, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de la estructura de un compuesto original (*por ejemplo*, un compuesto divulgado en la presente descripción) y cuya estructura es suficientemente similar a las divulgadas en la presente descripción y, basándose en esa similitud, un experto en la técnica esperaría que exhibiera actividades y utilidades iguales o similares a las de los compuestos reivindicados, o que indujera, como un precursor, actividades y utilidades iguales o similares a las de los compuestos reivindicados. Los derivados ilustrativos incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas y N-óxidos de un  
10 compuesto original.

Los compuestos divulgados en la presente descripción pueden contener uno o más dobles enlaces y, por tanto, potencialmente dar lugar a isómeros *cis/trans* (E/Z), así como también a otros isómeros conformacionales. A menos que se indique lo contrario, la descripción incluye todos los isómeros posibles, así como también mezclas de tales isómeros.  
15

A menos que se indique lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados solo como líneas sólidas y no como triángulos o líneas discontinuas contempla cada isómero posible, *por ejemplo*, cada enantiómero y diastereómero, y una mezcla de isómeros, tal como una mezcla racémica o escalémica. Los compuestos divulgados en la presente descripción pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, dar lugar potencialmente a diastereómeros e isómeros ópticos. A menos que se indique lo contrario, la presente descripción incluye todos esos diastereómeros posibles así como también sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los posibles isómeros geométricos y sales farmacéuticamente aceptables de estos. También se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como también estereoisómeros específicos aislados. Durante el curso de los procedimientos de síntesis usados para preparar tales compuestos, o al usar procedimientos de racemización o epimerización conocidos para los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.  
20  
25

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas que tienen la capacidad de rotar el plano del plano de la luz polarizada. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación del plano de luz polarizada por el compuesto, donde (-) o significa que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química determinada, estos compuestos, llamados estereoisómeros, son idénticos excepto que ellos son imágenes especulares no superponibles entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se llama una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Muchos de los compuestos descritos en la presente descripción pueden tener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en diferentes formas enantioméricas. Si se desea, un carbono quiral puede designarse con un asterisco (\*). Cuando los enlaces al carbono quiral se representan como líneas rectas en las fórmulas divulgadas, se entiende que tanto las configuraciones (R) como (S) del carbono quiral y, por tanto, tanto los enantiómeros como las mezclas de estos, se incluyen dentro de la fórmula. Como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta alrededor de un carbono quiral, uno de los enlaces al carbono quiral se puede representar como un triángulo (enlaces a átomos por encima del plano) y el otro se puede representar como una serie o triángulo de líneas cortas paralelas (enlaces a átomos por debajo del plano). El sistema Cahn-Ingold-Prelog puede usarse para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral.  
30  
35  
40  
45

Los compuestos descritos en la presente descripción comprenden átomos tanto en su abundancia isotópica natural como en su abundancia no natural. Los compuestos divulgados pueden ser compuestos etiquetados isotópicamente o sustituidos isotópicamente idénticos a los descritos, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa típicamente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos comprenden además profármacos de estos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta divulgación. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos a los que se les incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos trititados, es *decir*,  $^3\text{H}$ , y el carbono 14, es *decir*,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es *decir*,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento de la vida media in vivo o la reducción de los requerimientos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente divulgación y profármacos de estos se pueden preparar generalmente al llevar a cabo los procedimientos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo no etiquetado isotópicamente por un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible.  
50  
55  
60

Los compuestos descritos en la divulgación pueden estar presentes como solvato. En algunos casos, el solvente usado para preparar el solvato es una solución acuosa y, a menudo, el solvato se denomina hidrato. Los compuestos  
65

pueden estar presentes como un hidrato, que se puede obtener, por ejemplo, mediante cristalización en un solvente o en una solución acuosa. En relación con esto, una, dos, tres o cualquier número arbitrario de moléculas de solvente o de agua se pueden combinar con los compuestos de acuerdo con la divulgación para formar solvatos e hidratos. A menos que se indique lo contrario, la divulgación incluye todos los solvatos posibles.

El término "cocrystal" significa una asociación física de dos o más moléculas que deben su estabilidad a una interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporcionan una armazón estable en la red cristalina. En ciertos casos, las moléculas invitadas se incorporan a la red cristalina como anhidratos o solvatos, ver *por ejemplo*, "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., y otros, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Ejemplos de cocrystalos incluyen ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico.

Se conoce que las sustancias químicas forman sólidos que están presentes en diferentes estados de orden, denominados formas o modificaciones polimórficas. Las diferentes modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir mucho en sus propiedades físicas. Los compuestos de acuerdo con la divulgación pueden estar presentes en diferentes formas polimórficas, donde es posible que modificaciones particulares sean metaestables. A menos que se indique lo contrario, la descripción incluye todas las formas polimórficas posibles.

Ciertos materiales, compuestos, composiciones, y los componentes divulgados en la presente descripción se pueden obtener comercialmente o se sintetizan fácilmente mediante el uso de técnicas generalmente conocidas para los expertos en la técnica. Por ejemplo, los materiales y reactivos de partida usados para preparar los compuestos y composiciones divulgadas están disponibles de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), Acros Organics (Morris Plains, N.J.), Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.) o Sigma (St. Louis, Mo.), o se preparan por métodos conocidos para los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos expuestos en las referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y materiales complementarios (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ta Edición); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se indique expresamente de cualquier otra manera, no se pretende de ninguna manera que ningún método expuesto en la presente descripción se interprete como que requiera que sus etapas se realicen en un orden específico. En consecuencia, cuando una reivindicación de método no menciona realmente un orden a seguir en sus etapas o de cualquier otra manera no se indica específicamente en las reivindicaciones o descripciones que las etapas deben limitarse a un orden específico, no se pretende en modo alguno que se infiera un orden, en ningún sentido. Esto es válido para cualquier posible base no expresada para la interpretación, que incluye: cuestiones de lógica con respecto a la disposición de las etapas o el flujo operacional; el significado simple derivado de la organización gramatical o la puntuación; y el número o tipo de modalidades descritas en la descripción.

Se divulgan los componentes a usar en la preparación de las composiciones de la divulgación así como también las composiciones en sí mismas a usar dentro de los métodos divulgados en la presente descripción. Estos y otros materiales se divulgan en la presente descripción, y se entiende que cuando las combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales se divulgan aunque la referencia específica de cada uno de los diferentes compuestos individuales y combinaciones colectivas y la permutación de estos compuestos pueda no estar explícitamente divulgada, cada uno se contempla específicamente y se describe en la presente descripción. Por ejemplo, si un compuesto particular se divulga y analiza y un número de modificaciones que se puede realizarse a un número de moléculas que incluyen los compuestos se analizan, se contempla específicamente cada una y todas las combinaciones y permutaciones del compuesto y las modificaciones que son posibles a menos se indique específicamente lo contrario. Así, si se divulga una clase de moléculas A, B, y C, así como también una clase de moléculas de D, E, y F y un ejemplo de una molécula de combinación, A-D se divulga, entonces incluso si cada una no se enumera individualmente cada una se contempla individual y colectivamente combinaciones denotadas, A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, y C-F se consideran divulgadas. Similarmente, cualquier subconjunto o combinación de estos también se divulgan. Así, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F, y C-E se consideraría divulgado. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta solicitud que incluyen, pero sin limitarse a, las etapas en los métodos de preparación y uso de las composiciones de la divulgación. Por lo tanto, si hay una gran variedad de etapas adicionales que se pueden realizar se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede realizar con cualquier modalidad o combinación de modalidades específica de los métodos de la divulgación.

Se entiende que las composiciones divulgadas en la presente descripción tienen ciertas funciones. En la presente descripción se divulgan ciertos requerimientos estructurales para realizar las funciones divulgadas, y se entiende que existe una variedad de estructuras que pueden realizar la misma función que están relacionadas con las estructuras divulgadas, y que estas estructuras típicamente lograrán el mismo resultado.

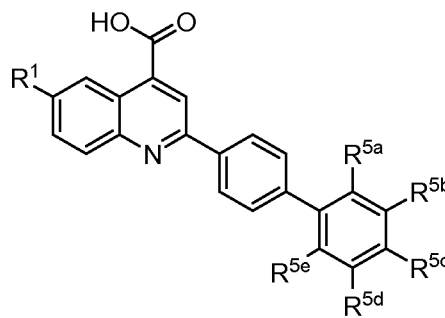
En la presente descripción se describen compuestos que pueden inhibir la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) y tienen utilidad terapéutica o clínica para una enfermedad o trastorno que puede tratarse mediante la inhibición de DHODH. En la presente descripción también se describen métodos para sintetizar los compuestos divulgados. En la

presente descripción también se describen métodos para administrar los compuestos divulgados a un sujeto que lo necesite. En algunos aspectos, el sujeto puede tener una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de DHODH, tal como un cáncer, un trastorno o enfermedad asociada con la proliferación de células T o una enfermedad de injerto contra huésped. Otras composiciones, compuestos, métodos, características, y ventajas de la presente divulgación serán o resultarán evidentes para un experto en la técnica tras el examen de los siguientes dibujos, descripción detallada y ejemplos. Se pretende que todas estas composiciones, compuestos, métodos, características, y ventajas adicionales se incluyan dentro de esta descripción, y estén dentro del alcance de la presente divulgación.

Compuestos.

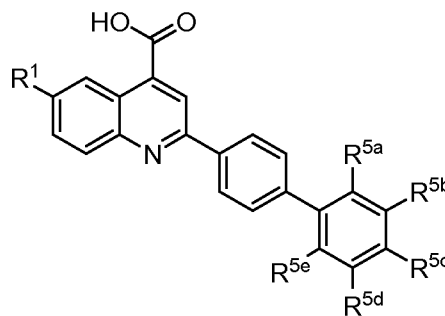
En varios aspectos, los compuestos divulgados son análogos de 2-([1,1'-bifenil]-4-il)quinolina 3,4,6,8-sustituida útiles como inhibidores de la dihidroxirotato deshidrogenasa, que tienen uso como agentes terapéuticos en una variedad de afecciones clínicas tales como cáncer, enfermedad de injerto contra huésped y trastornos asociados con la proliferación de células T.

Se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



en donde  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ ; en donde uno de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$  y  $R^{5e}$  se selecciona de un grupo que tiene la fórmula representada por una estructura:  $-R^{20}$ ,  $-R^{30}-A^1-R^{40}$ ,  $-A^1-R^{40}$ ,  $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$  o  $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ ; en donde  $A^1$  se selecciona de  $-O-$  y  $-NR^{50}-$ ; en donde  $R^{50}$  se selecciona de  $-aminoalquilo$  C1-C10,  $-alquilamino$  C1-C10 e  $-hidroxialquilo$  C1-C10; en donde  $A^2$  se selecciona de  $-O-$  y  $-NR^{60}-$ ; en donde  $R^{60}$  se selecciona de  $-aminoalquilo$  C1-C10,  $-alquilamino$  C1-C10 e  $-hidroxialquilo$  C1-C10; en donde  $A^3$  se selecciona de  $-O-$  y  $-NR^{70}-$ ; en donde  $R^{70}$  se selecciona de  $-aminoalquilo$  C1-C10,  $-alquilamino$  C1-C10 e  $-hidroxialquilo$  C1-C10; en donde  $R^{20}$  se selecciona de halógeno,  $-alquilamino$  C1-C10 y  $-alcoxi$  C1-C10; en donde  $R^{30}$  se selecciona de  $-alcanodiilo$  C1-C10,  $-aminoalcanodiilo$  C1-C10 e  $-hidroxialcanodiilo$  C1-C10; y en donde cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  se selecciona independientemente de  $-alquilo$  C1-C10,  $-aminoalquilo$  C1-C10,  $-hidroxialquilo$  C1-C10 y  $-(CH_2)_nAr^1$ ; en donde n es un número entero seleccionado de 1, 2 y 3; y en donde  $Ar^1$  es un grupo fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , de  $-alquilo$  C1-C3,  $-alcoxi$  C1-C3,  $-haloalquilo$  C1-C3,  $-aminoalquilo$  C1-C3,  $-alquilamino$  C1-C3,  $-haloalquilamino$  C1-C3,  $-hidroxialquilo$  C1-C3,  $-halohidroxialquilo$  C1-C3, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y en donde cuatro de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5c}$ ,  $R^{5d}$  y  $R^{5e}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

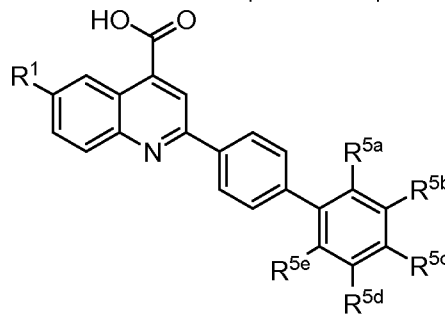
También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



en donde  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ ; en donde  $R^{5a}$  se selecciona de un grupo que tiene una fórmula representada por una estructura:  $-R^{20}$ ,  $-R^{30}-A^1-R^{40}$ ,  $-A^1-R^{40}$ ,  $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}$  o  $-A^1-R^{30}-A^2-R^{40}-A^3-R^{41}$ ; en donde  $A^1$  se selecciona de  $-O-$  y  $-NR^{50}-$ ; en donde  $R^{50}$  se selecciona de  $-aminoalquilo$  C1-C10,  $-alquilamino$  C1-C10 e  $-hidroxialquilo$  C1-C10; en donde  $A^2$  se selecciona de

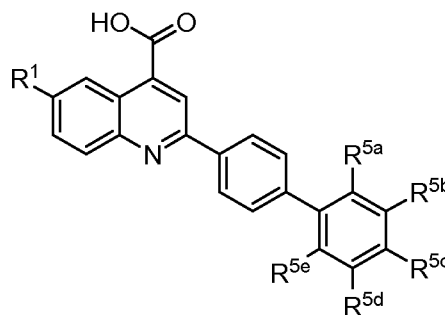
—O— y —NR<sup>60</sup>—; en donde R<sup>60</sup> se selecciona de —aminoalquilo C1-C10, —alquilamino C1-C10 e —hidroxialquilo C1-C10; en donde A<sup>3</sup> se selecciona de —O— y —NR<sup>70</sup>—; en donde R<sup>70</sup> se selecciona de —aminoalquilo C1-C10, —alquilamino C1-C10 e —hidroxialquilo C1-C10; en donde R<sup>20</sup> se selecciona de halógeno, —alquilamino C1-C10 y —alcoxi C1-C10; en donde R<sup>30</sup> se selecciona de —alcanodiílo C1-C10, —aminoalcanodiílo C1-C10 e —hidroxialcanodiílo C1-C10; y en donde cada uno de R<sup>40</sup> y R<sup>41</sup> se selecciona independientemente de —alquilo C1-C10, —aminoalquilo C1-C10, —hidroxialquilo C1-C10 y —(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>1</sup>; en donde n es un número entero seleccionado de 1, 2 y 3; y en donde Ar<sup>1</sup> es un grupo fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, —SF<sub>5</sub>, —CN, —N<sub>3</sub>, —OH, —NH<sub>2</sub>, de —alquilo C1-C3, —alcoxi C1-C3, —haloalquilo C1-C3, —aminoalquilo C1-C3, —alquilamino C1-C3, —haloalquilamino C1-C3, —hidroxialquilo C1-C3, —halohidroxialquilo C1-C3, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y en donde cada uno de R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, —SF<sub>5</sub>, —CN, —N<sub>3</sub>, —OH, —NH<sub>2</sub>, —CF<sub>3</sub>, y —CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



en donde R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, —SF<sub>5</sub>, —CN, —N<sub>3</sub>, —OH, —NH<sub>2</sub>, —CF<sub>3</sub> y —CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde R<sup>5b</sup> se selecciona de un grupo que tiene una fórmula representada por una estructura: —R<sup>20</sup>, —R<sup>30</sup>—A<sup>1</sup>—R<sup>40</sup>, —A<sup>1</sup>—R<sup>40</sup>, —A<sup>1</sup>—R<sup>30</sup>—A<sup>2</sup>—R<sup>40</sup> o —A<sup>1</sup>—R<sup>30</sup>—A<sup>2</sup>—R<sup>40</sup>—A<sup>3</sup>—R<sup>41</sup>; en donde A<sup>1</sup> se selecciona de —O— y —NR<sup>50</sup>—; en donde R<sup>50</sup> se selecciona de —aminoalquilo C1-C10, —alquilamino C1-C10 e —hidroxialquilo C1-C10; en donde A<sup>2</sup> se selecciona de —O— y —NR<sup>60</sup>—; en donde R<sup>60</sup> se selecciona de —aminoalquilo C1-C10, —alquilamino C1-C10 e —hidroxialquilo C1-C10; en donde A<sup>3</sup> se selecciona de —O— y —NR<sup>70</sup>—; en donde R<sup>70</sup> se selecciona de —aminoalquilo C1-C10, —alquilamino C1-C10 e —hidroxialquilo C1-C10; en donde R<sup>20</sup> se selecciona de halógeno, —alquilamino C1-C10 y —alcoxi C1-C10; en donde R<sup>30</sup> se selecciona de —alcanodiílo C1-C10, —aminoalcanodiílo C1-C10 e —hidroxialcanodiílo C1-C10; y en donde cada uno de R<sup>40</sup> y R<sup>41</sup> se selecciona independientemente de —alquilo C1-C10, —aminoalquilo C1-C10, —hidroxialquilo C1-C10 y —(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar<sup>1</sup>; en donde n es un número entero seleccionado de 1, 2 y 3; y en donde Ar<sup>1</sup> es un grupo fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, —SF<sub>5</sub>, —CN, —N<sub>3</sub>, —OH, —NH<sub>2</sub>, de —alquilo C1-C3, —alcoxi C1-C3, —haloalquilo C1-C3, —aminoalquilo C1-C3, —alquilamino C1-C3, —haloalquilamino C1-C3, —hidroxialquilo C1-C3, —halohidroxialquilo C1-C3, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y en donde cada uno de R<sup>5b</sup>, R<sup>5c</sup>, R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, —SF<sub>5</sub>, —CN, —N<sub>3</sub>, —OH, —NH<sub>2</sub>, —CF<sub>3</sub>, y —CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

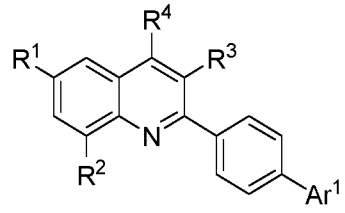
También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



en donde R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, —SF<sub>5</sub>, —CN, —N<sub>3</sub>, —OH, —NH<sub>2</sub>, —CF<sub>3</sub> y —CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; en donde R<sup>5c</sup> se selecciona de un grupo que tiene una fórmula representada por una estructura: —R<sup>20</sup>, —R<sup>30</sup>—A<sup>1</sup>—R<sup>40</sup>, —A<sup>1</sup>—R<sup>40</sup>, —A<sup>1</sup>—R<sup>30</sup>—A<sup>2</sup>—R<sup>40</sup> o —A<sup>1</sup>—R<sup>30</sup>—A<sup>2</sup>—R<sup>40</sup>—A<sup>3</sup>—R<sup>41</sup>; en donde A<sup>1</sup> se selecciona de —O— y —NR<sup>50</sup>—; en donde R<sup>50</sup> se selecciona de —aminoalquilo C1-C10, —alquilamino C1-C10 e —hidroxialquilo C1-C10; en donde A<sup>2</sup> se selecciona de —O— y —NR<sup>60</sup>—; en donde R<sup>60</sup> se selecciona de —aminoalquilo C1-C10, —alquilamino C1-C10 e —hidroxialquilo C1-C10; en donde A<sup>3</sup> se selecciona de —O— y —NR<sup>70</sup>—; en donde R<sup>70</sup> se selecciona de —aminoalquilo C1-C10, —alquilamino C1-C10 e —hidroxialquilo C1-C10; en donde R<sup>20</sup> se selecciona de halógeno, —alquilamino C1-C10 y

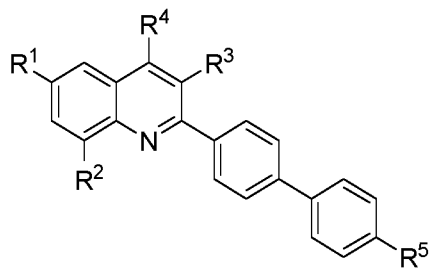
—alcoxi C1-C10; en donde  $R^{30}$  se selecciona de —alcanodifilo C1-C10, —aminoalcanodifilo C1-C10 e —hidroxialcanodifilo C1-C10; y en donde cada uno de  $R^{40}$  y  $R^{41}$  se selecciona independientemente de —alquilo C1-C10, —aminoalquilo C1-C10, —hidroxialquilo C1-C10 y  $-(CH_2)_nAr^1$ ; en donde n es un número entero seleccionado de 1, 2 y 3; y en donde  $Ar^1$  es un grupo fenilo sustituido con 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ , de —alquilo C1-C3, —alcoxi C1-C3, —haloalquilo C1-C3, —aminoalquilo C1-C3, —alquilamino C1-C3, —haloalquilamino C1-C3, —hidroxialquilo C1-C3, —halohidroxialquilo C1-C3, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y en donde cada uno de  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{5d}$  y  $R^{5e}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



en donde  $Ar^1$  es un fenilo sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno,  $-OH$ ,  $-O$ (alquilo C1-C7),  $-(alcanodifilo C1-C7)-OH$ ,  $-O$ (alcanodifilo C1-C7)-OH,  $-CH_2O$ (alquilo C1-C7),  $-(CH_2)_2O$ (alquilo C1-C7), haloalquilo C1-C7,  $-O$ (haloalquilo C1-C7) e hidroxialquilo C1-C7; en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$  y  $Ar^2$ ; en donde  $Ar^2$  es un fenilo sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ ; y en donde al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  no es hidrógeno; en donde  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y alquilo C1-C7; en donde  $R^4$  es  $-S(O)_jR^{10}$ ,  $-(C=O)OR^{11}$ , y  $-(C=O)NR^{12a}R^{12b}$ ; y en donde j es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2; en donde  $R^{10}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo C1-C3, hidroxialquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3; en donde  $R^{11}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo C1-C3, hidroxialquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3; y en donde cada uno de  $R^{12a}$  y  $R^{12b}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C1-C3, hidroxialquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

También se divulgan compuestos que tienen una fórmula representada por una estructura:



en donde cada uno de  $R^1$  y  $R^2$  se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$  y  $Ar^2$ ; en donde  $Ar^2$  es un fenilo sustituido independientemente con 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno,  $-SF_5$ ,  $-CN$ ,  $-N_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ ; y en donde al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  no es hidrógeno; en donde  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y alquilo C1-C7; en donde  $R^4$  es  $-S(O)_jR^{10}$ ,  $-(C=O)OR^{11}$  y  $-(C=O)NR^{12a}R^{12b}$ ; y en donde j es un número entero seleccionado de 0, 1 y 2; en donde  $R^{10}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo C1-C3, hidroxialquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3; en donde  $R^{11}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo C1-C3, hidroxialquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3; y en donde cada uno de  $R^{12a}$  y  $R^{12b}$  se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C1-C3, hidroxialquilo C1-C3 y haloalquilo C1-C3; en donde  $R^5$  se selecciona de  $-OH$ ,  $-O$ (alquilo C1-C7),  $-(alcanodifilo C1-C7)-OH$ ,  $-CH_2O$ (alquilo C1-C7),  $-(CH_2)_2O$ (alquilo C1-C7) e hidroxialquilo C1-C7; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. Los compuestos según el primer aspecto de la presente invención se definen en la reivindicación 1.

En varios aspectos, se contempla en la presente descripción que los compuestos divulgados comprenden además sus equivalentes bioisotéricos. El término "equivalente bioisotérico" se refiere a compuestos o grupos que poseen formas y volúmenes moleculares casi iguales, aproximadamente la misma distribución de electrones y que exhiben propiedades físicas y biológicas similares. Ejemplos de tales equivalentes son: (i) flúor vs. hidrógeno, (ii) oxo vs. tio, (iii) hidroxilo vs. amida, (iv) carbonilo vs. oxima, (v) carboxilato vs. tetrazol. Se pueden encontrar ejemplos de tales reemplazos bioisotéricos en la bibliografía y ejemplos de los mismos son: (i) Burger A, *Relation of chemical structure and biological activity*; en Medicinal Chemistry Third ed., Burger A, ed.; Wiley-Interscience; Nueva York, 1970, 64-80;

(ii) Burger, A.; "Isosterism and bioisosterism in drug design"; *Prog. Drug Res.* 1991, 37, 287-371; (iii) Burger A, "Isosterism and bioanalogy in drug design", *Med. Chem. Res.* 1994, 4, 89-92; (iv) Clark R D, Ferguson A M, Cramer R D, "Bioisosterism and molecular diversity", *Perspect. Drug Discovery Des.* 1998, 9/10/11, 213-224; (v) Koyanagi T, Haga T, "Bioisosterism in agrochemicals", *ACS Symp. Ser.* 1995, 584, 15-24; (vi) Kubinyi H, "Molecular similarities. Part 1. Chemical structure and biological activity", *Pharm. Unserer Zeit* 1998, 27, 92-106; (vii) Lipinski C A.; "Bioisosterism in drug design"; *Annu. Rep. Med. Chem.* 1986, 21, 283-91; (viii) Patani G A, LaVoie E J, "Bioisosterism: A rational approach in drug design", *Chem. Rev. (Washington, D.C.)* 1996, 96, 3147-3176; (ix) Soskic V, Joksimovic J, "Bioisosteric approach in the design of new dopaminergic/serotonergic ligands", *Curr. Med. Chem.* 1998, 5, 493-512 (x) Thornber C W, "Isosterism and molecular modification in drug design", *Chem. Soc. Rev.* 1979, 8, 563-80.

En aspectos adicionales, los bioisómeros son átomos, iones o moléculas en los que las capas periféricas de electrones pueden considerarse sustancialmente idénticas. El término bioisómero se usa generalmente para referirse a una porción de una molécula general, a diferencia de la molécula completa en sí misma. El reemplazo bioisomérico involucra el uso de un bioisómero para reemplazar otro con la expectativa de mantener o modificar ligeramente la actividad biológica del primer bioisómero. Los bioisómeros en este caso son, por tanto, átomos o grupos de átomos que tienen tamaño, forma y densidad electrónica similares. Los bioisómeros preferidos de ésteres, amidas o ácidos carboxílicos son compuestos que contienen dos sitios para la aceptación de enlaces de hidrógeno. En una modalidad, el bioisómero de éster, amida o ácido carboxílico es un anillo heteroarilo monocíclico de 5 miembros, tal como un 1H-imidazolilo opcionalmente sustituido, un oxazolilo opcionalmente sustituido, 1H-tetrazolilo, [1,2,4]triazolilo o un [1,2,4]oxadiazolilo opcionalmente sustituido.

En varios aspectos, se contempla en la presente descripción que los compuestos divulgados comprenden además sus variantes etiquetadas isotópicamente o sustituidas isotópicamente, es decir, compuestos idénticos a los descritos, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa típicamente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos comprenden además profármacos de estos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta divulgación. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo, aquellos a los que se les incorporan isótopos radioactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir,  $^3\text{H}$ , y el carbono 14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento de la vida media in vivo o la reducción de los requerimientos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente divulgación y profármacos de estos se pueden preparar generalmente al llevar a cabo los procedimientos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo no etiquetado isotópicamente por un reactivo etiquetado isotópicamente fácilmente disponible.

En varios aspectos, los compuestos divulgados pueden poseer al menos un centro de asimetría, pueden estar presentes en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Los estereoisómeros pueden estar presentes en las mezclas en cualquier proporción arbitraria. En algunos aspectos, siempre que esto sea posible, los compuestos divulgados pueden estar presentes en forma de tautómeros.

Por tanto, pueden usarse métodos conocidos per se, por ejemplo, para separar los compuestos divulgados que poseen uno o más centros quirales y aparecen como racematos en sus isómeros ópticos, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación se puede efectuar por medio de separación en columna en fases quirales o por medio de recristalización en un solvente ópticamente activo o mediante el uso de un ácido o base ópticamente activo o por medio de derivatización con un reactivo ópticamente activo, tal como un alcohol ópticamente activo, y subsecuentemente escisión del residuo.

En varios aspectos, los compuestos divulgados pueden estar en forma de cocrystal. El término "cocrystal" significa una asociación física de dos o más moléculas que deben su estabilidad a una interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporcionan una armazón estable en la red cristalina. En ciertos casos, las moléculas invitadas se incorporan a la red cristalina como anhidratos o solvatos, ver por ejemplo, "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., y otros, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Los cocrystal preferidos incluyen ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico.

El término "cocrystal farmacéuticamente aceptable" significa uno que es compatible con los demás ingredientes de la formulación y no es perjudicial para el receptor de esta.

En un aspecto adicional, los compuestos divulgados se pueden aislar como solvatos y, en particular, como hidratos de un compuesto divulgado, que se puede obtener, por ejemplo, mediante cristalización en un solvente o en una

solución acuosa. En relación con esto, uno, dos, tres o cualquier número arbitrario de moléculas de solvato o de agua se pueden combinar con los compuestos de acuerdo con la divulgación para formar solvatos e hidratos.

Los compuestos divulgados pueden usarse en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos divulgados. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de base, que incluyen sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario, que se pueden preparar de manera similar mediante reacción del compuesto farmacológico con una base farmacéuticamente aceptable adecuada. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la presente divulgación; o después del aislamiento final mediante reacción de una función de base libre, tal como una amina secundaria o terciaria, de un compuesto divulgado con un ácido inorgánico u orgánico adecuado; o reacción de una función de ácido libre, tal como un ácido carboxílico, de un compuesto divulgado con una base inorgánica u orgánica adecuada.

Las sales de adición de ácido se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de un compuesto divulgado, o por separado mediante reacción de restos que comprenden uno o más grupos nitrógeno con un ácido adecuado. En varios aspectos, los ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. En un aspecto adicional, las sales incluyen además, pero no se limitan a, las siguientes: sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, undecanoato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferiores, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros.

Las sales de adición de base se pueden preparar in situ durante el aislamiento y purificación final de un compuesto divulgado, o por separado mediante reacción de restos que contienen ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como también sales no tóxicas de cationes de amonio, amonio cuaternario y amina, que incluyen, pero sin limitarse a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. En aspectos adicionales, las bases que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las siguientes: amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatrina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Los compuestos divulgados pueden utilizarse convenientemente como componente de una molécula degradadora. En consecuencia, en varios aspectos, un compuesto divulgado puede usarse como un ligando, un enlazador o una estructura química adjunta dentro de un complejo dirigido a proteólisis o un complejo degradador de proteínas dirigido. Por ejemplo, la tecnología de quimera dirigida a proteólisis (PROTAC) es una estrategia terapéutica alternativa que emerge rápidamente con el potencial de abordar muchos de los desafíos que enfrentan actualmente los programas modernos de desarrollo de fármacos. La tecnología PROTAC emplea moléculas pequeñas que reclutan proteínas diana para la ubiquitinación y eliminación mediante el proteasoma (ver, por ejemplo, Bondeson and Crews, *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 6 de enero de 2017; 57: 107-123; Lai y otros *Angew Chem Int Ed Engl.* 11 de enero de 2016; 55(2): 807-810; y la solicitud PCT núm. PCT/US2018/061573).

En un aspecto adicional, los compuestos divulgados pueden comprender además un enlace a una quimera dirigida a proteólisis (PROTAC), de esta manera se proporciona interacción con el sistema intracelular ubiquitina-proteasoma para degradar selectivamente la proteína diana. Por ejemplo, en algunos casos, pueden utilizarse uno cualquiera o más compuestos para formar una composición, quimera, fusión o complejo que tenga una función de degradación de proteínas. Algunos complejos ilustrativos pueden incluir una quimera dirigida a proteólisis (PROTAC) o un degronimid. Como lo entiende un experto en la técnica, un complejo de este tipo es capaz de unir o combinar procesos celulares relacionados con la degradación de proteínas con una proteína diana específica, en donde la maquinaria celular y la proteína diana forman complejo mediante un ligando, un enlazador o una estructura química adjunta.

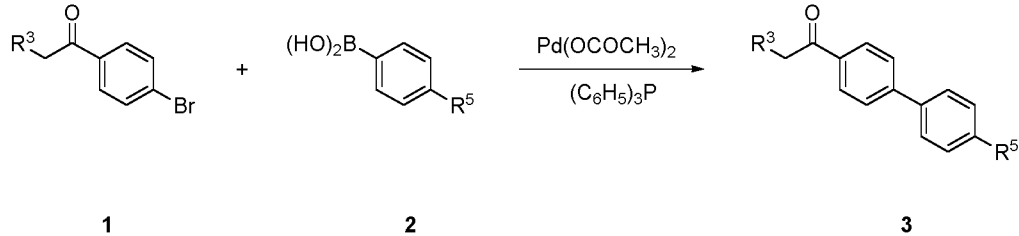
Métodos de preparación de los compuestos.

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a métodos de preparación de compuestos útiles como inhibidores de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), que pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones, enfermedades y trastornos clínicos asociados con la disfunción de DHODH y otras enfermedades en las que está involucrada DHODH. En un aspecto, la divulgación se refiere a las manipulaciones de síntesis divulgadas. En un aspecto adicional, los compuestos divulgados comprenden los productos de los métodos de síntesis descritos en la presente descripción. En un aspecto adicional, los compuestos divulgados comprenden un compuesto producido mediante un método de síntesis descrito en la presente descripción. En un aspecto adicional más, la divulgación comprende una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del producto de los métodos divulgados y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional más, la divulgación comprende un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un compuesto de cualquiera de los compuestos divulgados o al menos un producto de los métodos divulgados con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

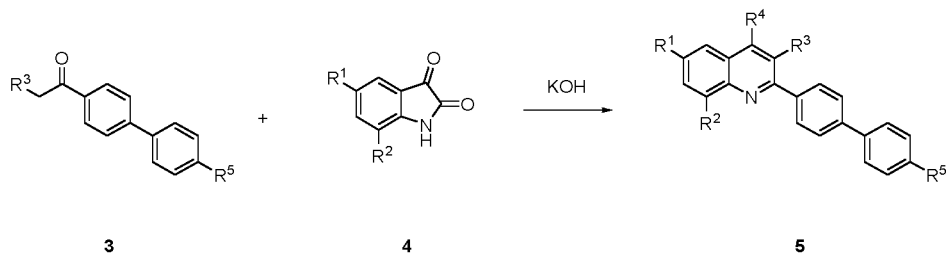
Los compuestos de esta divulgación se pueden preparar mediante el empleo de reacciones como se muestran en los esquemas divulgados, además de otras manipulaciones estándar que se conocen en la bibliografía, se ejemplifican en las secciones experimentales o son evidentes para un experto en la técnica. Los siguientes ejemplos se proporcionan de modo que la divulgación pueda entenderse mejor, son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes. Para mayor claridad, se pueden mostrar ejemplos que tienen menos sustituyentes donde se permiten múltiples sustituyentes según las definiciones divulgadas en la presente descripción.

Se contempla que cada método divulgado pueda comprender además etapas, manipulaciones y/o componentes adicionales. También se contempla que una cualquiera o más etapas, manipulaciones y/o componentes pueden omitirse opcionalmente de la divulgación. Se entiende que puede usarse un método divulgado para proporcionar los compuestos divulgados. También se entiende que los productos de los métodos divulgados pueden emplearse en las composiciones, kits y usos divulgados.

En un aspecto, los análogos de 2-([1,1'-bifenil]-4-il)quinolina 3,4,6,8-sustituida sustituidos de la presente descripción se pueden preparar genéricamente mediante el esquema de síntesis como se muestra a continuación.

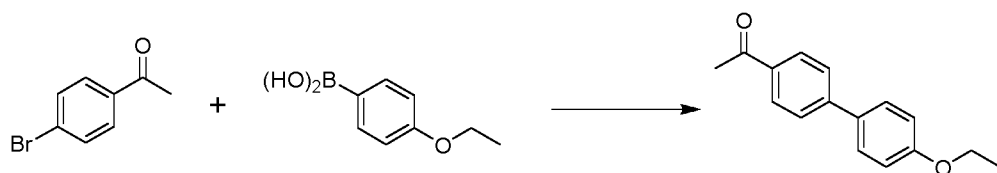


Etapla 1 (Reacción de Suzuki-Miyaura).

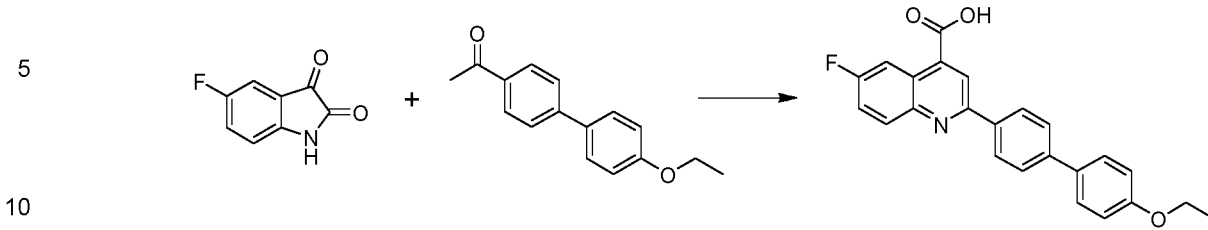


Etapla 2 (Reacción de Pfitzinger).

Los compuestos se representan en forma genérica, con sustituyentes como se indica en las descripciones de compuestos en otra parte en la presente descripción. A continuación se expone un ejemplo más específico.



Etapa 1 (Reacción de Suzuki-Miyaura).



Etapa 2 (Reacción de Pfitzinger).

15 En un aspecto, los compuestos de la presente divulgación, por ejemplo compuestos de Fórmula 5, se pueden preparar en una reacción de dos etapas como se mostró anteriormente. Brevemente, la síntesis del compuesto de Fórmula 5 comienza en la Etapa 1 con la reacción de los compuestos de Fórmula 1 y 2 para producir compuestos de Fórmula 3. Los compuestos de Fórmula 1, es decir, análogos de fenona 4-halosustituídos, por ejemplo, 4-bromoacetofenona, y Fórmula 2, es decir, ácidos fenilborónicos apropiadamente sustituidos, por ejemplo, ácido 4-etoxifenilborónico, se pueden obtener de fuentes comerciales o los expertos en la técnica pueden prepararlos fácilmente de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, tanto la 4-bromofenona como el ácido 4-etoxifenilborónico están disponibles comercialmente. La reacción de la reacción de los compuestos de Fórmulas 1 y 2 típicamente se lleva a cabo en una relación molar del compuesto de Fórmula 1 al compuesto de Fórmula 2 de alrededor de 5-25:1 en un solvente adecuado, por ejemplo, 1-propanol, en presencia de acetato de paladio y trifenilfosfina, a una temperatura adecuada, por ejemplo de alrededor de 75 °C a alrededor de 200 °C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo de alrededor de 10 minutos a alrededor de 2 horas, para garantizar que la reacción sea completa. Después la reacción se enfría hasta una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, y después se puede enfriar más, por ejemplo, hasta alrededor de 0 °C para obtener cristales adecuados, que se pueden recoger por filtración. Otros métodos adecuados para aislar el producto resultarán evidentes para un experto en la técnica.

30 En la Etapa 2, el compuesto de Fórmula 3, aislado de la Etapa 1, se hace reaccionar con compuestos de Fórmula 4 para producir el compuesto de Fórmula 5 divulgado deseado como se mostró anteriormente. Brevemente, una mezcla de la isatina apropiada, es decir, un compuesto de Fórmula 4, por ejemplo, 5-fluoroisatina (5-fluoroindolino-2,3-diona), y una base adecuada, por ejemplo, solución acuosa de hidróxido de potasio (33 %), se agita y se calienta suavemente. A esta solución se añade la suspensión de un compuesto de Fórmula 3, por ejemplo, 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona, en una cantidad de alrededor de equimolar al compuesto de Fórmula 4, y se usa un solvente adecuado para preparar la suspensión, por ejemplo, etanol. Después, la mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada, por ejemplo, reflujo o de alrededor de 70 °C a alrededor de 200 °C, durante un período de tiempo adecuado, por ejemplo, de alrededor de 10 minutos a alrededor de 3 horas, para garantizar que la reacción sea completa. Después la reacción se enfría hasta una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, y después se puede enfriar más, por ejemplo, hasta alrededor de 0 °C para obtener cristales adecuados, que se pueden recoger por filtración. Otros métodos adecuados para aislar el producto resultarán evidentes para un experto en la técnica. El producto también puede purificarse adicionalmente si hay presencia de solvente residual, por ejemplo, como se describe a continuación en la presente descripción para Cpd3.

45 Composiciones farmacéuticas.

50 En varios aspectos, la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado, al menos un producto de un método divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Como se usa en la presente descripción, "portadores farmacéuticamente aceptables" significa uno o más de unos diluyentes, conservantes, antioxidantes, solubilizantes, emulsionantes, agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia y ciencias farmacéuticas.

55 En un aspecto adicional, las composiciones farmacéuticas divulgadas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado, al menos un producto de un método divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos como ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, y opcionalmente uno o más adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, pulmonar, nasal y parenteral, aunque la vía más adecuada en un caso determinado dependerá del huésped particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administra el ingrediente activo. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica divulgada puede formularse para permitir la administración por vía oral, nasal, por medio de inhalación, por vía parenteral, paracancerosa, transmucosa, transdérmica, intramuscular, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, intracraneal e intratumoral.

Como se usa en la presente descripción, "administración parenteral" incluye la administración por inyección o infusión en bolo, así como también la administración por inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal.

En varios aspectos, la presente divulgación también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado, un producto de un método de preparación divulgado, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato de este, un solvato de este, un polimorfo de este o una forma estereoquímicamente isomérica de este. En un aspecto adicional, un compuesto divulgado, un producto de un método de preparación divulgado, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato de este, un solvato de este, un polimorfo de este o una forma estereoquímicamente isomérica de este, o cualquier subgrupo o combinación de estos puede formularse en varias formas farmacéuticas para propósitos de administración.

Se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Para uso terapéutico, las sales de los compuestos divulgados son aquellas en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, pueden también encontrarse sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se contemplan en la presente divulgación. Las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido y base pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido y base no tóxicas terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos divulgados.

En varios aspectos, puede usarse un compuesto divulgado que comprende un grupo o resto ácido, por ejemplo, un grupo ácido carboxílico, para preparar una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, un compuesto divulgado de este tipo puede comprender una etapa de aislamiento que comprende el tratamiento con una base inorgánica u orgánica adecuada. En algunos casos, puede ser conveniente en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente volver a convertir esta última en el compuesto de ácido libre mediante tratamiento con un reactivo ácido, y subsecuentemente convertir el ácido libre en una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable. Estas sales de adición de base se pueden preparar fácilmente mediante el uso de técnicas convencionales, por ejemplo, mediante tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y después la evaporación de la solución resultante hasta sequedad, preferentemente a presión reducida. Alternativamente, también se pueden preparar mediante la mezcla de soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado y después la evaporación de la solución resultante hasta sequedad de la misma manera que antes.

Las bases que pueden usarse para preparar las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos base son aquellas que pueden formar sales de adición de base no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, litio, potasio y sodio), cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio u otras sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina-(me-glumina), alcanolammonio inferior y otras bases similares de aminas orgánicas. En un aspecto adicional, los derivados de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen aminas primarias, secundarias y terciarias, así como también aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas naturales y sintetizadas. En varios aspectos, tales bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, amoniaco, metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, cualquiera de los cuatro isómeros de butilamina, betaína, cafeína, colina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-*n*-butilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, piperidina, piperidina, morfolina, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, trometamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina; benzatina, N-metil-D-glucamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, sales de hidrabamina y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, histidina, arginina, lisina y similares. Las formas de sal anteriores se pueden convertir nuevamente en la forma de ácido libre mediante tratamiento con ácido.

En varios aspectos, un compuesto divulgado que comprende un grupo o resto protonable, por ejemplo, un grupo amino, puede usarse para preparar una sal farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, un compuesto divulgado de este tipo puede comprender una etapa de aislamiento que comprende el tratamiento con un ácido inorgánico u orgánico adecuado. En algunos casos, puede ser conveniente en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente volver a convertir esta última en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo básico, y subsecuentemente convertir la base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Estas sales de adición de ácido se pueden preparar fácilmente mediante el uso de técnicas convencionales, por ejemplo, mediante tratamiento de los compuestos básicos correspondientes con una solución acuosa que contiene los aniones farmacológicamente aceptables deseados y después la evaporación de la solución resultante hasta sequedad, preferentemente a presión reducida. Alternativamente, también se pueden preparar mediante tratamiento de la forma de base libre del compuesto divulgado con un ácido inorgánico u orgánico no tóxico farmacéuticamente aceptable adecuado.

Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son aquellos que pueden formar sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables formados a partir de sus ácidos orgánicos e inorgánicos correspondientes. Los ácidos inorgánicos ilustrativos, pero no limitantes, incluyen clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos ilustrativos, pero no limitantes, incluyen ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, pamoico, pantoténico, succínico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. En un aspecto adicional, la sal de adición de ácido comprende un anión formado a partir de los ácidos bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

En la práctica, los compuestos de la presente divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de la presente divulgación se pueden combinar como ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede adoptar una gran variedad de formas en dependencia de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (que incluye intravenosa). Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden presentarse como unidades discretas adecuadas para la administración oral, tales como cápsulas, sellos o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Además, las composiciones pueden presentarse como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas de dosificación comunes establecidas anteriormente, los compuestos de la presente divulgación, y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de estos, también pueden administrarse mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las composiciones se preparan mediante la mezcla íntima y uniforme del ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos. Después el producto se puede moldear convenientemente en la presentación deseada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas antes mencionadas en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. El término "forma de dosificación unitaria" como se usa en la presente descripción, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Es decir, por "forma de dosificación unitaria" se entiende una dosis única en donde todos los ingredientes activos e inactivos se combinan en un sistema adecuado, de manera que el paciente o la persona que administra el fármaco al paciente pueda abrir un único contenedor o empaque con la dosis completa contenida en el mismo, y no es necesario mezclar ningún componente de dos o más contenedores o empaques. Ejemplos típicos de formas de dosificación unitaria son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas o píldoras para administración oral; viales de dosis única para soluciones o suspensiones inyectables; supositorios para administración rectal; paquetes de polvo; obleas; y múltiples segregados de estos. Esta lista de formas de dosificación unitaria no pretende ser limitante de ninguna manera, sino simplemente representar ejemplos típicos de formas de dosificación unitaria.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente descripción comprenden un compuesto de la presente descripción (o sales farmacéuticamente aceptables de este) como ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales. En varios aspectos, las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En un aspecto adicional, un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, también se puede incluir en una composición farmacéutica en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos. Las presentes composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (que incluyen subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso determinado dependerá del huésped particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administra el ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación útiles para los materiales y métodos descritos en la presente descripción se describen, por ejemplo, en las siguientes referencias: *Modern Pharmaceutics*, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editores, 1979); *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman y otros, 1981); *Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2da Edición* (1976); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ma ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); *Advances in Pharmaceutical Sciences* (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); *Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7*. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Ed., 1995); *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms* (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); *Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); *Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract* (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); *Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

Los compuestos descritos en la presente descripción deben administrarse típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes, extensores o portadores farmacéuticos adecuados (denominados en la presente descripción un portador farmacéuticamente aceptable o un portador) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. El compuesto suministrable estará en una forma adecuada para la administración oral, rectal, tópica, inyección intravenosa o parenteral. Estos portadores incluyen sólidos o líquidos, y el tipo de portador se elige en base al tipo de administración que se use. Los compuestos pueden administrarse como una dosificación que tiene una cantidad conocida del compuesto.

Debido a la facilidad de administración, la administración oral puede ser una forma de dosificación preferida, y los comprimidos y cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Sin embargo, pueden ser adecuadas otras formas de dosificación en dependencia de la población clínica (por ejemplo, edad y gravedad de la afección clínica), propiedades de solubilidad del compuesto divulgado específico usado y similares. En consecuencia, los compuestos divulgados pueden usarse en formas de dosificación oral tales como píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Al preparar las composiciones para forma de dosificación oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, puede usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que pueden usarse portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas, de manera que se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en una forma de dosificación oral pueden comprender uno o más excipientes y/o aditivos farmacéuticos. Ejemplos no limitantes de excipientes y aditivos adecuados incluyen gelatina, azúcares naturales tales como azúcar sin refinar o lactosa, lecitina, pectina, almidones (por ejemplo almidón de maíz o amilosa), dextrano, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, goma arábiga, ácido algínico, tilosa, talco, licopodio, gel de sílice (por ejemplo coloidal), celulosa, derivados de celulosa (por ejemplo éteres de celulosa en los que los grupos hidroxilo de celulosa están parcialmente eterificados con alcoholes alifáticos saturados inferiores y/o oxialcoholes alifáticos saturados inferiores, por ejemplo metiloxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa), ácidos grasos así como también sales de magnesio, calcio o aluminio de ácidos grasos con 12 a 22 átomos de carbono, en particular saturados (por ejemplo estearatos), emulsionantes, aceites y grasas, en particular vegetal (por ejemplo, aceite de maní, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de germen de trigo, aceite de semilla de girasol, aceite de hígado de bacalao, en cada caso también opcionalmente hidratado); ésteres de glicerol y ésteres de poliglicerol de ácidos grasos saturados  $C_{12}H_{24}O_2$  a  $C_{18}H_{36}O_2$  y sus mezclas, es posible que los grupos hidroxilo del glicerol estén total o también solo parcialmente esterificados (por ejemplo mono-, di- y triglicéridos); alcoholes y poliglicoles mono- o multivalentes farmacéuticamente aceptables tales como polietilenglicol y derivados de estos, ésteres de ácidos grasos alifáticos saturados o insaturados (de 2 a 22 átomos de carbono, en particular 10-18 átomos de carbono) con alcoholes alifáticos monovalentes (de 1 a 20 átomos de carbono) o alcoholes multivalentes tales como glicoles, glicerol, dietilenglicol, pentacritritol, sorbitol, manitol y similares, que opcionalmente también pueden estar eterificados, ésteres de ácido cítrico con alcoholes primarios, ácido acético, urea, benzoato de bencilo, dioxolanos, gliceroformales, alcohol tetrahidrofurfúrico, éteres de poliglicol con alcoholes C1-C12, dimetilacetamida, lactamidas, lactatos, etilcarbonatos, siliconas (en particular polidimetilsiloxanos de viscosidad media), carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato de sodio, carbonato de magnesio y similares.

Otras sustancias auxiliares útiles en la preparación de una forma de dosificación oral son aquellas que causan desintegración (los llamados desintegrantes), tales como: polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa sódica o celulosa microcristalina. También pueden usarse sustancias de recubrimiento convencionales para producir la forma de dosificación oral. Aquellos que pueden considerarse son, por ejemplo: polimerizados así como también copolimerizados de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres; copolimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un menor contenido de grupos amonio (por ejemplo EudragitR RS), copolimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico y metacrilato de trimetilamonio (por ejemplo EudragitR RL); acetato de polivinilo; grasas, aceites, ceras, alcoholes grasos; ftalato o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de almidón así como también acetato ftalato de polivinilo, carboximetilcelulosa; ftalato de metilcelulosa, succinato de metilcelulosa, succinato ftalato así como también semíster de ácido ftálico de metilcelulosa; zeína; etilcelulosa así como también succinato de etilcelulosa; goma laca, gluten; etilcarboxietilcelulosa; copolímero de etacrilato-anhídrido de ácido maleico; copolímero de anhídrido de ácido maleico-éter vinilmetílico; copolimerizado de estirolo-ácido maleico; anhídrido del ácido maleico 2-etil-hexil-acrilato; copolímero de ácido crotonico-acetato de vinilo; copolímero de ácido glutamínico/éster de ácido glutámico; monoctanoato de glicerol de carboximetilcelulosa; succinato de acetato de celulosa; poliarginina; y similares.

Los agentes plastificantes que pueden considerarse como sustancias de recubrimiento en las formas de dosificación oral divulgadas son: ésteres de ácido cítrico y tartárico (citrato de acetiltriétilo, citrato de acetiltributilo, tributilo, triétilo); glicerol y ésteres de glicerol (diacetato, triacetato de glicerol, monoglicéridos acetilados, aceite de ricino); ésteres de

ácido ftálico (ftalato de dibutilo, diamilo, dietilo, dimetilo, dipropilo), ftalato de di-(2-metoxi-o 2-etoxietilo), glicolato de etilftalilo, glicolato de butilftaliletilo y glicolato de butilo; alcoholes (propilenglicol, polietilenglicol de varias longitudes de cadena), adipatos (adipato de dietilo, adipato de di-(2-metoxi- o 2-etoxietilo); benzofenona; sebacato de dietilo y dibutilo, succinato de dibutilo, tartrato de dibutilo; dipropionato de dietilenglicol; diacetato de etilenglicol, dibutirato, dipropionato; fosfato de tributilo, tributirina; monooleato de polietilenglicol sorbitán (polisorbatos tales como polisorbato 50); monooleato de sorbitán; y similares.

Además, pueden incluirse aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes fundentes adecuados como portadores. El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, un líquido o un gas. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen, pero no se limitan a, lactosa, terra alba, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, talco de sorbitol, almidón, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de maní, aceite de oliva y agua. Ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

En varios aspectos, un aglutinante puede incluir, por ejemplo, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. En un aspecto adicional, un desintegrador puede incluir, por ejemplo, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

En varios aspectos, una forma de dosificación oral, tal como una forma de dosificación sólida, puede comprender un compuesto divulgado que está unido a polímeros como portadores de fármaco dirigibles o como un profármaco. Los polímeros biodegradables adecuados útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco incluyen, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactonas, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacilatos e hidrogeles, preferentemente hidrogeles reticulados covalentemente.

Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o recubrirse por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tubo gastrointestinal y de esta manera proporcionan una acción sostenida durante un período más largo.

Un comprimido que contiene un compuesto divulgado se puede preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes o adyuvantes auxiliares. Los comprimidos de compresión se pueden preparar mediante la compresión, en una máquina adecuada, del ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente activo de superficie o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse mediante el moldeo en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

En varios aspectos, una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido, puede recubrirse con un recubrimiento entérico para prevenir una fácil descomposición en el estómago. En varios aspectos, los agentes de recubrimiento entérico incluyen, pero no se limitan a, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, acetato-ftalato de polivinilo y acetato ftalato de celulosa. Akihiko Hasegawa "Application of solid dispersions of Nifedipine with enteric coating agent to prepare a sustained-release dosage form" Chem. Pharm. Bull. 33:1615-1619 (1985). Se pueden seleccionar varios materiales de recubrimiento entérico basándose en pruebas para lograr una forma de dosificación con recubrimiento entérico diseñada ab initio para tener una combinación preferible de tiempo de disolución, grosores de recubrimiento y resistencia al aplastamiento diametral (por ejemplo, ver S. C. Porter y otros "The Properties of Enteric Tablet Coatings Made From Polyvinyl Acetate-phthalate and Cellulose acetate Phthalate", J. Pharm. Pharmacol. 22:42p (1970)). En un aspecto adicional, el recubrimiento entérico puede comprender ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico-éster de ácido metacrílico, acetato-ftalato de polivinilo y acetato ftalato de celulosa.

En varios aspectos, una forma de dosificación oral puede ser una dispersión sólida con un portador soluble en agua o uno insoluble en agua. Los ejemplos de portador soluble en agua o insoluble en agua incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, fosfatidilcolina, aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa o ácido esteárico.

En varios aspectos, una forma de dosificación oral puede ser una forma de dosificación líquida, que incluye aquellas que se ingieren o, alternativamente, se administran como un enjuague bucal o para hacer gárgaras. Por ejemplo, una

forma de dosificación líquida puede incluir suspensiones acuosas, que contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Además, las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener varios excipientes. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua, que también pueden contener excipientes tales como agentes edulcorantes y saborizantes.

Para la preparación de soluciones o suspensiones es posible usar, por ejemplo, agua, particularmente agua estéril, o solventes orgánicos fisiológicamente aceptables, tales como alcoholes (etanol, propanol, isopropanol, 1,2-propilenglicol, poliglicoles y sus derivados, alcoholes grasos, ésteres parciales de glicerol), aceites (por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de almendra, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de ricino, aceite de pezuñas de bovino), parafinas, dimetilsulfóxido, triglicéridos y similares.

En el caso de una forma de dosificación líquida, tal como soluciones bebibles, pueden usarse las siguientes sustancias como estabilizadores o solubilizantes: alcoholes alifáticos inferiores mono- y multivalentes con 2-4 átomos de carbono, tales como etanol, n-propanol, glicerol, polietilenglicoles con pesos moleculares entre 200-600 (por ejemplo solución acuosa de 1 a 40 %), éter monoetílico de dietilenglicol, 1,2-propilenglicol, amidas orgánicas, por ejemplo amidas de ácidos carboxílicos alifáticos C1-C6 con amoniaco o aminas C1-C4 primarias, secundarias o terciarias o hidroxiaminas C1-C4 tales como urea, uretano, acetamida, N-metilacetamida, N,N-dietilacetamida, N,N-dimetilacetamida, aminas alifáticas inferiores y diaminas con 2-6 átomos de carbono, tales como etilendiamina, hidroxietilteofilina, trometamina (por ejemplo como solución acuosa de 0,1 a 20 %), aminoácidos alifáticos.

En la preparación de la forma de dosificación líquida divulgada puede comprenderse pueden usarse solubilizantes y emulsionantes tales como los siguientes ejemplos no limitantes: polivinilpirrolidona, ésteres de ácidos grasos de sorbitán tales como trioleato de sorbitán, fosfátidos tales como lecitina, goma arábiga, tragacanto, monooleato de sorbitán polioxietilado y otros ésteres de ácidos grasos etoxilados de sorbitán, grasas polioxietiladas, oleotriglicéridos polioxietilados, oleotriglicéridos linolizados, productos de condensación de óxido de polietileno de alcoholes grasos, alquilfenoles o ácidos grasos o también 1-metil-3-(2-hidroxietil)imidazolidona-(2). En este contexto, polioxietilado significa que las sustancias en cuestión contienen cadenas de polioxietileno cuyo grado de polimerización se sitúa generalmente entre 2 y 40 y en particular entre 10 y 20. Las sustancias polioxietiladas de este tipo se pueden obtener, por ejemplo, mediante reacción de compuestos que contienen grupos hidroxilo (por ejemplo, mono- o diglicéridos o compuestos insaturados, tales como los que contienen radicales de ácido oleico) con óxido de etileno (por ejemplo, 40 moles de óxido de etileno por 1 mol de glicérido). Ejemplos de oleotriglicéridos son aceite de oliva, aceite de maní, aceite de ricino, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz. Ver también Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hillstoffe für Pharmazie, Kostnetik und angrenzende Gebiete" 1971, páginas 191-195.

En varios aspectos, una forma de dosificación líquida puede comprender además conservantes, estabilizantes, sustancias tampón, agentes correctores del sabor, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y formadores de complejos y similares. Los formadores de complejos que pueden considerarse son, por ejemplo: formadores de quelatos tales como ácido etilendiaminotetracético, ácido nitrilotriacético, ácido dietilentriaminopentacético y sus sales.

Opcionalmente, puede ser necesario estabilizar una forma de dosificación líquida con bases o tampones fisiológicamente aceptables hasta un intervalo de pH de aproximadamente 6 a 9. Se puede dar preferencia a un valor de pH lo más neutro o débilmente básico posible (hasta pH 8).

Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de un compuesto divulgado en una forma de dosificación líquida divulgada, una forma de inyección parenteral o una forma inyectable intravenosa, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados, en particular ciclodextrinas sustituidas con hidroxialquilo, por ejemplo 2-hidroxi-propil- $\beta$ -ciclodextrina o sulfobutil- $\beta$ -ciclodextrina. Además, los cosolventes tales como los alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de acuerdo con la presente divulgación en las composiciones farmacéuticas.

En varios aspectos, una forma de dosificación líquida divulgada, una forma de inyección parenteral o una forma inyectable intravenosa puede comprender además sistemas de suministro liposomal, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como el colesterol, la estearylamina o las fosfatidilcolinas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación son adecuadas para inyección, tal como administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular o subcutánea. Las composiciones farmacéuticas para inyección se pueden preparar como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede incluirse un surfactante adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones se pueden preparar también en glicerol, polietilenglicol líquido, y mezclas de estos en aceites. Además, se puede incluir un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación adecuadas para administración parenteral pueden incluir

5 soluciones, suspensiones o dispersiones acuosas u oleaginosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales soluciones o dispersiones inyectables estériles. En algunos aspectos, la forma inyectable final es estéril y debe fluir eficazmente para su uso en una jeringa. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento; por tanto, deben conservarse preferentemente contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacteria y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (*por ejemplo*, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de estos.

10 Se pueden preparar soluciones inyectables en las que, por ejemplo, el portador comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y solución de glucosa. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar, en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares. En algunos aspectos, una formulación parenteral divulgada puede comprender tampón fosfato a alrededor de 0,01-0,1 M, por ejemplo alrededor de 0,05 M. En un aspecto adicional, una formulación parenteral divulgada puede comprender solución salina a alrededor de 0,9 %.

15 En varios aspectos, una composición farmacéutica parenteral divulgada puede comprender portadores farmacéuticamente aceptables tales como soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Los ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Los portadores acuosos incluyen, pero sin limitarse a, agua, soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, que incluyen solución salina y medios tamponados. Los vehículos parenterales pueden incluir manitol, albúmina sérica normal, solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, lactato de Ringer y aceites fijos. Los vehículos para administración intravenosa incluyen reabastecedores de fluido y nutrientes, reabastecedores de electrolitos tales como los basados en dextrosa de Ringer, y similares. Los conservantes y otros aditivos pueden estar presentes, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes de compaginación, gases inertes y similares. En un aspecto adicional, una composición farmacéutica parenteral divulgada puede comprender puede contener cantidades menores de aditivos tales como sustancias que mejoran la isotonicidad y la estabilidad química, por ejemplo, tampones y conservantes. Para las composiciones farmacéuticas inyectables también se contemplan preparaciones en forma sólida que se destinan a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del sujeto o paciente.

20 Además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en la presente descripción, los compuestos divulgados también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden estar en una forma adecuada para administración tópica. Como se usa en la presente descripción, la frase "aplicación tópica" significa administración sobre una superficie biológica, de manera que la superficie biológica incluye, por ejemplo, un área de la piel (por ejemplo, manos, antebrazos, codos, piernas, cara, uñas, ano y áreas genitales) o una membrana mucosa. Mediante la selección del portador apropiado y opcionalmente otros ingredientes que se pueden incluir en la composición, como se detalla a continuación en la presente descripción, las composiciones de la presente divulgación pueden formularse en cualquier forma típicamente empleada para aplicación tópica. Una composición farmacéutica tópica puede estar en forma de una crema, un ungüento, una pasta, un gel, una loción, leche, una suspensión, un aerosol, una pulverización, espuma, un polvo espolvoreable, una almohadilla y un parche. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar mediante la utilización de un compuesto de la presente divulgación, o sales farmacéuticamente aceptables de este, por medio de métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o ungüento mediante la mezcla de material hidrófilo y agua, junto con alrededor de 5 % en peso a alrededor de 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o ungüento que tiene la consistencia deseada.

30 En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador opcionalmente comprende un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en menores proporciones, cuyos aditivos no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o pueden ser útiles para la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de varias maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una unción dorsal puntual, como un ungüento.

35 Los ungüentos son preparaciones semisólidas, basadas típicamente en petrolato u otros derivados del petróleo. La base de ungüento específica a usar es una que proporciona el suministro óptimo del agente activo elegido para una formulación determinada, y, preferentemente, también proporciona otras características deseadas, (por ejemplo, emoliencia). Como con otros portadores o vehículos, una base de ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19na Ed., Easton, Pa.: Mack Publishing Co. (1995), pp. 1399-1404, las bases de ungüentos pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas;

bases emulsionables; bases en emulsión; y bases solubles en agua. Las bases oleaginosas de ungüentos incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales, e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases emulsificables de ungüento, se conoce además como bases de ungüentos absorbentes, contienen poco o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y petrolato hidrofílico. Las bases en emulsión de ungüentos son ya sea emulsiones agua-en-aceite (W/O) o emulsiones aceite-en-agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de ungüentos solubles en agua preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable.

Las lociones son preparaciones que se aplican sobre la superficie de la piel sin fricción. Las lociones son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que las partículas sólidas, que incluyen el agente activo, están presentes en una base acuosa o alcohólica. Típicamente se prefieren las lociones para tratar áreas grandes del cuerpo, debido a la facilidad de aplicar una composición más fluida. Las lociones son típicamente suspensiones de sólidos y, a menudo, comprenden una emulsión oleosa líquida del tipo aceite en agua. Generalmente es necesario que la materia insoluble en una loción esté finamente dividida. Las lociones típicamente contienen agentes de suspensión para producir mejores dispersiones así como también compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, tal como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.

Las cremas son líquidos viscosos o emulsiones semisólidas, ya sean de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases en crema son típicamente lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también llamada la fase "interna", generalmente está compuesta por petrolato y/o un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa típicamente, aunque no necesariamente, supera en volumen a la fase oleosa y generalmente contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero. Se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, para obtener más información.

Las pastas son formas de dosificación semisólidas en las que el agente bioactivo se suspende en una base adecuada. En dependencia de la naturaleza de la base, las pastas se dividen entre pastas grasas o aquellas fabricadas a partir de un gel acuoso monofásico. La base de una pasta grasa es generalmente petrolato, petrolato hidrófilo y similares. Las pastas fabricadas a partir de geles acuosos monofásicos incorporan generalmente carboximetilcelulosa o similares como base. Se puede hacer referencia adicional a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, para más información.

Las formulaciones en gel son sistemas semisólidos de tipo suspensión. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme en todo el líquido portador, que es típicamente acuoso, pero también contienen, preferentemente, un alcohol y, opcionalmente, un aceite. Las macromoléculas orgánicas preferidas, es decir, agentes gelificantes, son polímeros de ácido acrílico reticulados tales como la familia de polímeros carbómeros, por ejemplo, carboxipolialquilenos que se pueden obtener comercialmente con la marca comercial Carbopol™. Otros tipos de polímeros preferidos en este contexto son polímeros hidrófilos tales como óxidos de polietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y alcohol polivinílico; celulosa modificada, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como tragacanto y goma xantana; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante se puede dispersar mediante trituración, mezcla o agitación mecánica, o sus combinaciones.

Las pulverizaciones generalmente proporcionan el agente activo en una solución acuosa y/o alcohólica que puede rociarse sobre la piel para el suministro. Tales pulverizaciones incluyen las formuladas para proporcionar la concentración de la solución de agente activo en el sitio de administración después del suministro, por ejemplo, la solución de pulverización puede estar compuesta principalmente por alcohol u otro líquido volátil similar en el que puede disolverse el agente activo. Tras el suministro a la piel el portador se evapora, dejando el agente activo concentrado en el sitio de administración.

Las composiciones de espuma típicamente se formulan en forma líquida de fase única o múltiple y se alojan en un contenedor adecuado, opcionalmente junto con un propulsor que facilita la expulsión de la composición del contenedor, transformándola así en una espuma tras su aplicación. Otras técnicas de formación de espuma incluyen, por ejemplo, la técnica de formulación "bolsa en una lata". Las composiciones así formuladas contienen típicamente un hidrocarburo de bajo punto de ebullición, por ejemplo isopropano. La aplicación y agitación de una composición de este tipo a la temperatura corporal hace que el isopropano se vaporice y genere la espuma, de manera similar a un sistema de formación de espuma en aerosol presurizado. Las espumas pueden ser a base de agua o alcanólicas acuosas, pero típicamente se formulan con un alto contenido de alcohol que, tras aplicarse a la piel de un usuario, se evapora rápidamente, lo que impulsa el ingrediente activo a través de las capas superiores de la piel hasta el sitio de tratamiento.

Los parches para la piel típicamente comprenden un soporte al que se une un depósito que contiene el agente activo. El depósito puede ser, por ejemplo, una almohadilla en la que se dispersa o empapa el agente activo o la composición, o un depósito de líquido. Los parches típicamente incluyen además un adhesivo frontal permeable al agua, que adhiere y fija el dispositivo a la región tratada. Alternativamente pueden usarse cauchos de silicona con autoadhesividad. En

ambos casos, puede usarse una capa protectora permeable para proteger el lado adhesivo del parche antes de su uso. Los parches para la piel pueden comprender además una cubierta extraíble, que sirve para protegerlos durante el almacenamiento.

5 Los ejemplos de configuración de parche que pueden utilizarse con la presente divulgación incluyen sistemas de fármaco en adhesivo de una sola capa o de múltiples capas que se caracterizan por la inclusión del fármaco directamente dentro del adhesivo en contacto con la piel. En un diseño de parche transdérmico de este tipo, el adhesivo no solo sirve para fijar el parche a la piel, sino que también sirve como base de formulación, que contiene el fármaco y todos los excipientes bajo una sola película de soporte. En el parche de múltiples capas de fármaco en adhesivo se dispone una membrana entre dos capas distintas de fármaco en adhesivo o se incorporan múltiples capas de fármaco en adhesivo bajo una sola película de soporte.

15 Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables que son adecuados para composiciones farmacéuticas para aplicaciones tópicas incluyen materiales portadores que son bien conocidos para su uso en las técnicas cosmética y médica como bases para, por ejemplo, emulsiones, cremas, soluciones acuosas, aceites, ungüentos, pastas, geles, lociones, leches, espumas, suspensiones, aerosoles y similares, en dependencia de la forma final de la composición. Ejemplos representativos de portadores adecuados de acuerdo con la presente divulgación incluyen por lo tanto, sin limitación, agua, alcoholes líquidos, glicoles líquidos, polialquilenglicoles líquidos, ésteres líquidos, amidas líquidas, hidrolizados de proteínas líquidas, hidrolizados de proteínas alquiladas líquidas, lanolina y derivados de lanolina líquidos y materiales similares comúnmente empleados en composiciones cosméticas y medicinales. Otros portadores adecuados de acuerdo con la presente divulgación incluyen, sin limitación, alcoholes, tales como, por ejemplo, alcoholes monohídricos y polihídricos, por ejemplo, etanol, isopropanol, glicerol, sorbitol, 2-metoxietanol, dietilenglicol, etilenglicol, hexilenglicol, manitol y propilenglicol; éteres tales como dietil o dipropil éter; polietilenglicoles y metoxipolioxietilenos (carbowax que tienen un peso molecular que varía de 200 a 20 000); polioxietilengliceroles, polioxietilensorbitoles, estearoil diacetina y similares.

25 Las composiciones tópicas de la presente divulgación pueden presentarse, si se desea, en un paquete o dispositivo dispensador, tal como un kit aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contiene el ingrediente activo. El dispositivo dispensador puede comprender, por ejemplo, un tubo. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de las instrucciones para la administración. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado además de un aviso en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos, cuyo aviso es reflejo de la aprobación por la agencia de la forma de las composiciones para la administración humana o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, puede incluir el etiquetado aprobado por la Administración de fármacos y alimentos de los Estados Unidos para los fármacos controlados o de un prospecto del producto aprobado. Las composiciones que comprenden la composición tópica de la divulgación formulada en un portador farmacéuticamente aceptable también se pueden preparar, colocarse en un contenedor apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

30 Otra configuración de sistema de parche que puede usarse en la presente divulgación es un diseño de sistema transdérmico de depósito que se caracteriza por la inclusión de un compartimento líquido que contiene una solución o suspensión de fármaco separada del revestimiento de liberación por una membrana semipermeable y un adhesivo. El componente adhesivo de este sistema de parche puede incorporarse como una capa continua entre la membrana y el revestimiento de liberación o en una configuración concéntrica alrededor de la membrana. Aún otra configuración de sistema de parche que puede utilizarse mediante la presente descripción es un diseño de sistema de matriz que se caracteriza por la inclusión de una matriz semisólida que contiene una solución o suspensión de fármaco que está en contacto directo con el revestimiento de liberación. El componente responsable de la adhesión a la piel se incorpora en una capa superpuesta y forma una configuración concéntrica alrededor de la matriz semisólida.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden estar en una forma adecuada para administración rectal en donde el portador es un sólido. Se prefiere que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados comúnmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar convenientemente primero mediante la mezcla de la composición con el(los) portador(es) ablandado(s) o derretido(s), seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente divulgación y/o sales farmacéuticamente aceptables de este, también se pueden preparar en forma de concentrado líquido o en polvo.

45 La composición (o formulación) farmacéutica se puede empaquetar en una variedad de formas. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un contenedor que contiene la composición farmacéutica en una forma apropiada. Los expertos en la técnica conocen bien los contenedores adecuados e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), sobres, empaques tipo burbuja de aluminio y similares. El contenedor también puede incluir un conjunto a prueba de adulteración para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del empaque. Además, el contenedor típicamente tiene depositada sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del contenedor y cualquier advertencia o instrucción apropiada.

50 Las composiciones farmacéuticas divulgadas, si se desea, pueden presentarse en un paquete o dispositivo

dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El paquete puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un empaque tipo burbuja. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de las instrucciones para la administración. El paquete o dispensador puede acompañarse además de un aviso asociado con el contenedor en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos, cuyo aviso es reflejo de la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de fármacos y alimentos de los Estados Unidos para los fármacos controlados, o el prospecto del producto aprobado. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto divulgado formulado en un portador farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocarse en un contenedor apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

La dosificación exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular divulgado, un producto de un método de preparación divulgado, una sal, solvato o polimorfo de este farmacéuticamente aceptable, un hidrato de este, un solvato de este, un polimorfo de este o una forma estereoquímicamente isomérica de este; la afección particular que se trata y la gravedad de la afección que se trata; varios factores específicos de los antecedentes médicos del sujeto al que se administra la dosificación, tales como la edad; peso, sexo, grado del trastorno y estado físico general del sujeto en particular, así como también otros medicamentos que el individuo pueda estar tomando; como es bien conocido para los expertos en la técnica. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse en dependencia de la respuesta del sujeto tratado y/o en dependencia de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente divulgación.

En dependencia del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99 % en peso, preferentemente de 0,1 a 70 % en peso, con mayor preferencia de 0,1 a 50 % en peso del ingrediente activo y de 1 a 99,95 % en peso, preferentemente de 30 a 99,9 % en peso, con mayor preferencia de 50 a 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, todos los porcentajes se basan en el peso total de la composición.

En las condiciones de tratamiento que requieren la inhibición de la actividad de la dihidroorotato deshidrogenasa, un nivel de dosificación apropiado será generalmente de alrededor de 0,01 a 1000 mg por kg de peso corporal del paciente al día y puede administrarse en dosis únicas o múltiples. En varios aspectos, el nivel de dosificación será alrededor de 0,1 a alrededor de 500 mg/kg al día, alrededor de 0,1 a alrededor de 250 mg/kg al día, o alrededor de 0,5 a alrededor de 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de alrededor de 0,01 a 1000 mg/kg al día, de alrededor de 0,01 a 500 mg/kg al día, de alrededor de 0,01 a 250 mg/kg al día, de alrededor de 0,05 a 100 mg/kg al día, o de alrededor de 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo la dosificación puede ser 0,05 a 0,5, 0,5 a 5,0 o 5,0 a 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación del paciente a tratar. El compuesto puede administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Tales dosis unitarias como se describió anteriormente y a continuación pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día. En varios aspectos, tales dosis unitarias pueden administrarse 1 o 2 veces al día, de modo que la dosificación total para un adulto de 70 kg esté en el intervalo de 0,001 a alrededor de 15 mg por kg de peso del sujeto por administración. En un aspecto adicional, la dosificación es de 0,01 a alrededor de 1,5 mg por kg de peso del sujeto por administración, y tal terapia puede extenderse durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo que se trata; el momento y la vía de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se han administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia, como bien entienden los expertos en el área.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg a alrededor de 100 mg o de 1 mg a alrededor de 300 mg tomado una vez al día, o múltiples veces al día, o una cápsula o comprimido de liberación prolongada tomado una vez al día y que contiene un contenido proporcionalmente mayor de ingrediente activo. El efecto de liberación prolongada se puede obtener mediante materiales de cápsula que se disuelven a diferentes valores de pH, mediante cápsulas que se liberan lentamente mediante presión osmótica o mediante cualquier otro medio conocido de liberación controlada.

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como será evidente para los expertos en la técnica. Además, cabe señalar que el médico clínico o de cabecera sabrá cómo y cuándo iniciar, interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta individual del paciente.

La presente divulgación se dirige además a un método para la fabricación de un medicamento para modular la actividad de la dihidroorotato deshidrogenasa (*por ejemplo*, tratamiento de uno o más trastornos, tales como un cáncer o una enfermedad de injerto contra huésped, que puede tratarse por medio de la inhibición de la actividad de disfunción de la dihidroorotato deshidrogenasa) en mamíferos (*por ejemplo*, seres humanos) que comprende combinar uno o

más compuestos, productos o composiciones divulgados con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, en un aspecto, la presente divulgación se refiere además a un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un compuesto divulgado o al menos un producto divulgado con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos que se aplican generalmente en el tratamiento de las afecciones patológicas o clínicas mencionadas anteriormente.

10 Se entiende que las composiciones divulgadas se pueden preparar a partir de los compuestos divulgados. También se entiende que las composiciones divulgadas pueden emplearse en los métodos de uso divulgados.

15 Como ya se mencionó, la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado, un producto de un método de preparación divulgado, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato de este, un solvato de este, un polimorfo de este y un portador farmacéuticamente aceptable. Adicionalmente, la presente divulgación se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica de este tipo, caracterizado porque un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente descripción.

20 Como ya se mencionó, la presente descripción también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado, un producto de un método de preparación divulgado, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato de este, un solvato de este, un polimorfo de este y uno o más fármacos adicionales en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para un compuesto divulgado o los fármacos adicionales pueden tener utilidad, así como también para el uso de una composición de este tipo para la  
25 fabricación de un medicamento. La presente divulgación también se refiere a una combinación del compuesto divulgado, un producto de un método de preparación divulgado, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato de este, un solvato de este, un polimorfo de este y un agente terapéutico que puede usarse para tratar enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inmunitarias e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas.  
30 La presente divulgación también se refiere a una combinación de este tipo para su uso como medicamento. La presente divulgación también se refiere a un producto que comprende (a) el compuesto divulgado, un producto de un método de preparación divulgado, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato de este, un solvato de este, un polimorfo de este y (b) un agente terapéutico adicional, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una afección en un mamífero, que incluye un ser humano,  
35 cuyo tratamiento o prevención se ve afectado o facilitado por el efecto modulador del compuesto divulgado y el agente terapéutico adicional. Los diferentes fármacos de una combinación o producto de este tipo se pueden combinar en una única preparación junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, o cada uno de ellos puede estar presente en una preparación separada junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

40 Métodos de uso de los compuestos.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto divulgado o una composición farmacéutica como se divulgó anteriormente en la presente descripción a un sujeto que lo necesita. En particular, los compuestos  
45 divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse en métodos para tratar una enfermedad o trastorno que están asociados con niveles aumentados, aberrantes o disfuncionales de actividad de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) en una célula, tejido u organismo. Es decir, los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse para inhibir la actividad de DHODH en una célula, tejido u organismo para proporcionar un beneficio clínico o terapéutico a un sujeto al que se le ha determinado o se le ha diagnosticado que  
50 tiene niveles aumentados, aberrantes o disfuncionales de actividad de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH).

En algunos aspectos de los métodos divulgados, al sujeto se le ha diagnosticado la necesidad de tratamiento antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método divulgado, al sujeto se le ha diagnosticado un trastorno tratable mediante la inhibición de DHODH y/o una necesidad de inhibición de DHODH antes de la etapa de  
55 administración. En algunos aspectos del método divulgado, al sujeto se le ha diagnosticado un cáncer, un trastorno asociado con la proliferación de células T o puede estar en riesgo de enfermedad de injerto contra huésped o rechazo de órgano después del trasplante antes de la etapa de administración. En algunos aspectos de los métodos divulgados, se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento antes de la etapa de administración.

60 Los compuestos divulgados pueden usarse como agentes únicos o en combinación con uno o más fármacos adicionales en el tratamiento, prevención, control mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos o afecciones antes mencionadas para las que los compuestos de fórmula I o los fármacos adicionales tienen utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. Por lo tanto, el(los) fármaco(s) adicional(es) puede(n) administrarse, por una vía y en una cantidad usada comúnmente, de manera  
65 contemporánea o secuencial con un compuesto divulgado. Cuando se usa un compuesto divulgado de manera contemporánea con uno o más de fármacos adicionales, se prefiere una composición farmacéutica en forma de

dosificación unitaria que contenga tales fármacos y el compuesto divulgado. Sin embargo, la terapia combinada también puede administrarse en esquemas superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más ingredientes activos y un compuesto divulgado será más eficaz que cualquiera de ellos como agente único.

5 La DHODH es una enzima que cataliza la cuarta etapa en la biosíntesis de novo de pirimidinas. Convierte dihidroorotato (DHO) en orotato (ORO). La DHODH humana es una flavoproteína de resto de mononucleótido de flavina (FMN) ubicua. En una célula de mamífero, la DHODH está anclada en la membrana mitocondrial interna y cataliza la conversión de DHO en ORO, lo que representa la etapa limitante de la velocidad en la biosíntesis de novo de pirimidinas. Los estudios cinéticos indican un mecanismo de ping-pong secuencial para la conversión de DHO en ORO (por ejemplo, ver Knecht y otros, Chem. Biol. Interact. 2000, 124, 61-76). La primera media reacción comprende la reducción de DHO a ORO. Los electrones se transfieren al FMN, que se oxida a mononucleótido de dihidroflavina (FMNH<sub>2</sub>). Después de la disociación de ORO de la enzima, FMNH<sub>2</sub> se regenera mediante una molécula de ubiquinona, que se recluta de la membrana mitocondrial interna. Los estudios cinéticos y estructurales revelaron dos sitios de unión distintos para DHO/ORO y ubiquinona, respectivamente.

15 La DHODH humana está compuesta por dos dominios, un dominio C-terminal grande (Met78-Arg396) y un dominio N-terminal más pequeño (Met30-Leu68), conectados por un lazo extendido. El dominio C-terminal grande se puede describir mejor como un pliegue en barril  $\alpha/\beta$  con un barril central de ocho hebras  $\beta$  paralelas rodeadas por ocho hélices  $\alpha$ . El sitio redox, formado por el bolsillo de unión al sustrato y el sitio que se une al cofactor FMN, se ubica en este dominio C-terminal grande. El dominio N-terminal pequeño, por otro lado, consiste en dos hélices  $\alpha$  (etiquetadas  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$ ), ambas conectadas por un lazo corto. Este dominio N-terminal pequeño alberga el sitio de unión del cofactor ubiquinona. Las hélices  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  abarcan una hendidura de alrededor de  $10 \times 20 \text{ \AA}^2$  en el llamado parche hidrófobo, con el lazo corto de  $\alpha 1$ - $\alpha 2$  en el extremo estrecho de esa hendidura. La hendidura forma la entrada a un túnel que termina en la cavidad de FMN cerca del lazo de  $\alpha 1$ - $\alpha 2$ . Este túnel se estrecha hacia el sitio redox proximal y termina con varias cadenas laterales polares o cargadas (Gln47, Tyr356, Thr360 y Arg136). Las pistas estructurales, como se analizó anteriormente, junto con los estudios cinéticos, sugieren que la ubiquinona, que puede difundir fácilmente hacia la membrana mitocondrial interna, usa este túnel para acercarse al cofactor FMN para la reacción redox (por ejemplo, ver Baumgartner y otros, J. Med. Chem. 2006, 49, 1239-1247).

30 En un organismo, DHODH cataliza la síntesis de pirimidinas, que son necesarias para el crecimiento celular. Una inhibición de DHODH inhibe el crecimiento de células en proliferación (patológicamente) rápida, mientras que las células que crecen a velocidad normal pueden obtener sus bases de pirimidina requeridas del ciclo metabólico normal. Los tipos de células más importantes para la respuesta inmunitaria, los linfocitos, usan exclusivamente la síntesis de pirimidinas para su crecimiento y reaccionan de manera particularmente sensible a la inhibición de DHODH.

35 La inhibición de DHODH da como resultado una disminución de los niveles celulares de ribonucleótido monofosfato de uridina (rUMP), por lo tanto las células en proliferación se detienen en la fase G1 del ciclo celular. La inhibición de la síntesis de novo de nucleótidos de pirimidina es de gran interés en vista de las observaciones de que los linfocitos parecen no ser capaces de experimentar una expansión clonal cuando se bloquea esta vía. Las sustancias que inhiben el crecimiento de los linfocitos son medicamentos importantes para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

40 Durante la proliferación homeostática, la vía de rescate, que es independiente de DHODH, parece ser suficiente para el suministro celular de bases pirimidínicas. Solo las células con un alto recambio y particularmente los linfocitos T y B necesitan la vía de novo para proliferar. En estas células, la inhibición de DHODH detiene la progresión del ciclo celular, al suprimir la síntesis de ADN y, en consecuencia, la proliferación celular.

45 Por lo tanto, los inhibidores de DHODH muestran efectos inmunosupresores y antiproliferativos beneficiosos en enfermedades humanas caracterizadas por una proliferación celular anormal e incontrolable que causa inflamación crónica y destrucción de tejidos. La enzima dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) humana representa una diana bien caracterizada para los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) de peso molecular pequeño.

50 En consecuencia, en varios aspectos, la presente divulgación se refiere a métodos para tratar una variedad de enfermedades o trastornos, que incluyen, pero sin limitarse a, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inmunitarias e inflamatorias, trastornos óseos destructivos, cánceres y enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades virales y enfermedades infecciosas.

55 En un aspecto adicional, la presente divulgación se refiere a métodos para tratar un trastorno inmunológico, trastorno inflamatorio, cáncer u otra enfermedad proliferativa por medio de la inhibición de DHODH mediante la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento de una cantidad eficaz de al menos un compuesto divulgado o al menos una composición farmacéutica divulgada.

60 En un aspecto adicional, la presente divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno inmunológico, trastorno inflamatorio, cáncer u otra enfermedad proliferativa por medio de la inhibición de DHODH mediante la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad eficaz de al menos un compuesto divulgado o al menos al menos una composición farmacéutica divulgada en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos un

agente antiinflamatorio, inmunomodulador o anticancerígeno adicional.

5 En varios aspectos, un trastorno o enfermedad autoinmunitaria que puede tratarse con los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen, pero no se limitan a, uno seleccionado de lupus, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, glomerulonefritis, enfermedad de cambios mínimos, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Addison, enfermedad de Still del adulto, alopecia areata, hepatitis autoinmunitaria, angioedema autoinmunitario, enfermedad de Bechet, penfigoide y variantes, enfermedad celíaca, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Straus, síndrome de Crest, dermatomiositis, neuromielitis óptica, lupus discoide, fibromialgia, arteritis de células gigantes, miocarditis de células gigantes, enfermedad de Goodpasteur, síndrome de Evan, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia inmunitaria, púrpura de Henoch-Schönlein, nefropatía por IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, artritis juvenil, diabetes juvenil, enfermedad de Kawasaki, vasculitis leucocitoclástica, enfermedad conectiva mixta, esclerosis múltiple, neuropatía motora multifocal, miastenia gravis, neutropenia autoinmunitaria, neuritis óptica, neuropatía periférica, síndrome POEMS, polimiositis, cirrosis biliar primaria, hepatosteotosis no alcohólica y cirrosis asociada, psoriasis, esclerodermia, sarcoidosis, arteritis temporal, vasculitis y uveítis.

20 En un aspecto adicional, las enfermedades autoinmunitarias que pueden tratarse con los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad inflamatoria intestinal tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, fibromialgia y diabetes tipo 1.

25 Las enfermedades inmunitarias e inflamatorias que pueden tratarse con los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen, pero no se limitan a, asma, COPD, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto contra huésped, sarcoidosis crónica, rechazo de trasplantes, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Behçet, afecciones oculares inflamatorias tales como conjuntivitis y uveítis.

30 En varios aspectos, la presente divulgación se refiere a métodos para tratar enfermedades de rechazo de órganos o mejorar y/o prevenir enfermedades de rechazo de órganos en pacientes predispuestos al rechazo de órganos mediante la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento de una cantidad eficaz de al menos un compuesto divulgado o composición farmacéutica divulgada. En un aspecto adicional, el paciente ha recibido un trasplante de órgano o se le diagnostica que requiere un trasplante de órgano. En un aspecto adicional más, el trasplante de órgano puede incluir, pero no se limita a, un órgano trasplantado del riñón, hígado, piel, corazón, páncreas, pulmón o sus combinaciones.

40 En varios aspectos, la presente divulgación se refiere a métodos para tratar la linfoproliferación viral del EBV en el contexto de inmunosupresión tumoral. En un aspecto adicional, el método para tratar la linfoproliferación viral del EBV puede ser proporcionar tanto una conservación continua del trasplante de órgano como también un tratamiento de la linfoproliferación del EBV subyacente.

45 Los trastornos óseos destructivos que pueden tratarse con los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteoartritis y trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple.

50 Los cánceres y neoplasias malignas que pueden tratarse con los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata, ovario y cerebro. Carcinoma, que incluye el de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, que incluye el cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel, que incluye carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, que incluyen leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimatoso, que incluyen fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

60 Los trastornos relacionados con la angiogénesis que pueden tratarse con los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen, pero no se limitan a, hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

Las enfermedades virales que pueden tratarse con los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen, pero no se limitan a, infección por VIH, hepatitis e infección por citomegalovirus.

65 Las enfermedades infecciosas que pueden tratarse con los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen, pero no se limitan a, septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia gramnegativa,

síndrome de choque tóxico, shigelosis y otras infestaciones por protozoos tales como malaria.

En aspectos adicionales, los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden actuar como moduladores de la apoptosis y, en consecuencia, pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer (que incluye, pero sin limitarse a, los tipos mencionados anteriormente en la presente descripción), infecciones virales (que incluyen, pero sin limitarse a, virus del herpes, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados por VIH, enfermedades autoinmunitarias (que incluyen, pero sin limitarse a, lupus sistémico, eritematoso, glomerulonefritis autoinmunitaria, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmunitaria), trastornos neurodegenerativos (que incluyen, pero sin limitarse a, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, atrofia muscular espinal y degeneración cerebelosa), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos de miocardio, lesión por ictus y reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas inducidas por toxinas o relacionadas con el alcohol, enfermedades hematológicas (que incluyen, pero sin limitarse a, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (que incluyen, pero sin limitarse a, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades renales y dolor por cáncer.

En aspectos adicionales, los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden actuar para modular el nivel de síntesis de ARN y ADN celular. En consecuencia, los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse en el tratamiento de infecciones virales (que incluyen, pero sin limitarse a, VIH, virus del papiloma humano, herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).

En aspectos adicionales, los compuestos divulgados o las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse en la quimioprevención del cáncer. Se entiende que la quimioprevención es una intervención clínica para inhibir el desarrollo de cáncer invasivo, ya sea mediante el bloqueo del evento mutagénico iniciador o mediante el bloqueo de la progresión de células premalignas que ya han sufrido una agresión o inhibición de la recurrencia del tumor. En consecuencia, los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse para inhibir la angiogénesis y la metástasis tumoral.

En aspectos adicionales, los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas también se pueden combinar con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades en donde se conoce que la inhibición de DHODH muestra un efecto beneficioso.

En varios aspectos, las enfermedades, afecciones o trastornos que pueden beneficiarse de la inhibición de DHODH incluyen, pero no se limitan a, una enfermedad relacionada con el sistema inmunológico (por ejemplo, una enfermedad autoinmunitaria), una enfermedad o trastorno que involucra inflamación (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias, esclerosis múltiple, uveítis y trastornos del sistema inmunológico), cáncer u otras enfermedades proliferativas, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales.

En un aspecto adicional, los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse como inmunosupresores para prevenir rechazos de injertos de trasplantes, rechazo de trasplantes alogénicos o xenogénicos (órgano, médula ósea, células madre, otras células y tejidos) y enfermedad de injerto contra huésped. En otras modalidades, los rechazos de injertos de trasplantes son el resultado de trasplantes de tejidos u órganos. En modalidades adicionales, la enfermedad de injerto contra huésped es el resultado de un trasplante de médula ósea o de células madre.

En un aspecto adicional, los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse en el tratamiento de una variedad de enfermedades inflamatorias que incluyen, pero sin limitarse a, inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad inflamatoria muscular, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped, rechazo al trasplante de córnea, lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica proliferativa, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmunitaria, fibrosis quística, hepatitis crónica recurrente, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis y dermatitis atópica, asma y síndrome de Sjogren.

En un aspecto adicional, los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse en el tratamiento de una variedad de enfermedades que incluyen síndrome de Felty, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, enfermedad de Still, penfigoide, arteritis de Takayasu, esclerosis sistémica, policondritis recurrente, nefropatía por IgA resistente, síndrome SAPHO2 (SAS), infección por citomegalovirus que incluye rinitis o quiste, psoriasis, enfermedad por IGG4 y mieloma múltiple.

En un aspecto adicional, los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse en combinación (administrarse juntos o secuencialmente) con tratamientos anticancerígenos conocidos tales como

radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos o anticancerígenos, tales como por ejemplo, pero sin limitación, agentes que interactúan con el ADN, tales como cisplatino o doxorubicina; inhibidores de la topoisomerasa II, tales como etopósido; inhibidores de la topoisomerasa I tales como CPT-11 o topotecán; agentes que interactúan con tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo ixabepilona), ya sean naturales o sintéticas; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de la timidilato sintasa, tales como 5-fluorouracilo; y antimetabolitos, tales como metotrexato, otros inhibidores de tirosina cinasa tales como Iressa y OSI-774; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de BTK, inhibidores de SYK, inhibidores de ITK, inhibidores de PI3-cinasa, inhibidores de FLT3, inhibidores de EGF; inhibidores de PAK, inhibidores de VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de SRC; inhibidores de c-Kit; inhibidores de Her1/2 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores del factor de crecimiento tales como erbitux (EGF) y herceptina (Her2) y también otros moduladores de proteínas cinasas. Estos agentes pueden usarse en combinación con agentes de diferenciación tales como ATRA, inhibidores de EZH2, inhibidores de DNMT, corticoesteroides, inhibidores de IDH1, inhibidores de IDH2 y vitamina C. Estos agentes pueden usarse en combinación con moléculas pequeñas que mejoran la destrucción por daño al ADN en las células cancerosas que incluyen inhibidores de PARP, inhibidores de MDM2, inhibidores de NAMPT e inhibidores de HSP90. Estos agentes pueden usarse en combinación con anticuerpos que se dirigen a moléculas de superficie celular en células inmunitarias o cancerosas, que incluyen, pero sin limitarse a, CD33, CD37, CD19, CD20, CD3, CD123, CD70, BAFFR, CD4, CD8, CD56 y CD38. Estos agentes pueden usarse en combinación con anticuerpos o péptidos que neutralizan citocinas que incluyen, pero sin limitarse a, IL1Beta, IL6, IL10, IL21, TNFA, TNFB e IFN. Estos agentes pueden usarse en combinación con células CAR-T celulares para disminuir la proliferación celular en el contexto de síndrome de liberación de citocinas significativo y neurotoxicidad. Estos agentes pueden usarse para disminuir la proliferación de células T, la producción de citocinas y la neurotoxicidad en combinación con anticuerpos bispecíficos o moléculas peptídicas que se dirigen de manera dual a células T y antígenos de células inmunitarias/tumorales tales como, pero sin limitarse a, CD19, CD20 CD33, CD123, CD38 y CD37. Estos agentes pueden usarse para disminuir la proliferación de células T y el daño tisular causado por anticuerpos inhibidores de puntos de regulación inmunológico contra dianas tales como, pero sin limitarse a, PD1, PDL1, CTLA4 y LAG3.

En un aspecto adicional, las enfermedades, trastornos o afecciones que pueden tratarse o prevenirse mediante el uso de los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas son capaces de inhibir la DHODH y, en consecuencia, son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones o trastornos que involucran inflamación y/o que están relacionados con el sistema inmunológico. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias tales como esclerosis múltiple y trastornos del sistema inmunológico.

En un aspecto adicional, los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas pueden usarse para tratar trastornos inmunitarios y relacionados con el sistema inmunitario, que incluyen, por ejemplo, enfermedades/trastornos inmunitarios crónicos, enfermedades/trastornos inmunitarios agudos, enfermedades/trastornos autoinmunitarios y de inmunodeficiencia, enfermedades/trastornos que involucran inflamación, rechazos de injertos de trasplantes de órganos y enfermedad de injerto contra huésped y respuestas inmunitarias alteradas (por ejemplo, hiperactivas). En un aspecto adicional más, otros trastornos inmunitarios ilustrativos que pueden tratarse mediante el uso de los compuestos divulgados y las composiciones farmacéuticas divulgadas incluyen psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad inflamatoria muscular, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico (órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos) rechazo de injerto, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (por ejemplo, tiroiditis de Hashimoto y autoinmunitaria), miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmunitaria, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis crónica recurrente, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

La enfermedad de injerto contra huésped crónica (cGVHD) es una causa principal de mortalidad sin recurrencia después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) (Baird K, Pavletic SZ. *Curr Opin Hematol.* 2006; 13(6):426–435; Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9(4):215–233; Pidala J, y otros *Blood.* 2011; 117(17):4651–4657; y Arai S, y otros *Blood.* 2011; 118(15):4242–4249). La terapia farmacológica para cGVHD se ha limitado predominantemente a esteroides e inhibidores de la calcineurina, que son incompletamente eficaces y se asocian con infecciones, así como también con riesgos de toxicidad a largo plazo (Holler, E. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2007; 20(2):281–294). Los compuestos divulgados pueden usarse para el tratamiento de cGVHD.

Kits.

En varios aspectos, la presente descripción se refiere a kits que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto divulgado, un producto divulgado de los métodos de preparación de un compuesto divulgado, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica divulgada; y: al menos un agente conocido por tratar un cáncer, una enfermedad de huésped contra injerto y/o un trastorno asociado con la proliferación de células T; e instrucciones para tratar un cáncer, una enfermedad de huésped contra injerto y/o un trastorno asociado con la proliferación de células T.

Los compuestos divulgados y/o las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos divulgados pueden presentarse convenientemente como un kit, de manera que dos o más componentes, que pueden ser ingredientes activos o inactivos, portadores, diluyentes y similares, se proporcionan con instrucciones para la preparación de la forma de dosificación real por el paciente o la persona que administra el fármaco al paciente. Tales kits se pueden proporcionar con todos los materiales e ingredientes necesarios contenidos en el mismo, o pueden contener instrucciones para usar o preparar materiales o componentes que el paciente o la persona que administra el fármaco al paciente debe obtener independientemente. En aspectos adicionales, el kit puede incluir componentes opcionales que ayudan en la administración de la dosis unitaria a los pacientes, tales como viales para reconstituir formas en polvo, jeringas para inyección, sistemas de suministro IV personalizados, inhaladores, etc. Adicionalmente, un kit puede contener instrucciones para la preparación y administración de las composiciones. El kit puede fabricarse como una dosis unitaria de un solo uso para un paciente, usos múltiples para un paciente particular (a una dosis constante o en la que los compuestos individuales pueden variar en potencia a medida que progresa la terapia); o el kit puede contener múltiples dosis adecuadas para la administración a múltiples pacientes ("empaques a granel"). Los componentes del kit pueden ensamblarse en cajas de cartón, empaques tipo burbuja, botellas, tubos y similares.

En un aspecto adicional, los kits divulgados se pueden empaquetar en un régimen de dosificación diario (por ejemplo, empaquetados en tarjetas, empaquetados con tarjetas de dosificación, empaquetados en empaques tipo burbuja o plásticos moldeados por soplado, etc.). Tal empaque promueve los productos y aumenta el cumplimiento por parte del paciente de los regímenes farmacológicos. Tal empaque también puede reducir la confusión del paciente. La presente divulgación también presenta tales kits que contienen además instrucciones de uso.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona además un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más contenedores llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la divulgación. Puede haber un aviso asociado con tal(es) contenedor(s) en la forma prescrita por una agencia gubernamental reguladora de la fabricación, uso o venta de los productos farmacéuticos o biológicos, donde el aviso refleja la aprobación por la agencia de la fabricación, uso o venta para la administración humana.

En varios aspectos, los kits divulgados también pueden comprender compuestos y/o productos coempaquetados, coformulados y/o cosuministrados con otros componentes. Por ejemplo, un fabricante de fármacos, un revendedor de fármacos, un médico, una tienda de compuestos o un farmacéutico pueden proporcionar un kit que comprende un compuesto y/o producto divulgado y otro componente para el suministro a un paciente.

Se contempla que los kits divulgados pueden usarse en relación con los métodos de preparación divulgados, los métodos de uso o tratamiento divulgados y/o las composiciones divulgadas.

Herramientas de investigación.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas divulgadas tienen actividad como inhibidores de la actividad de DHODH o inhibidores de la proliferación celular. Como tal, los compuestos divulgados también son útiles como herramientas de investigación. En consecuencia, un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para usar un compuesto de la divulgación como herramienta de investigación, el método comprende realizar un ensayo biológico mediante el uso de un compuesto de la divulgación. Los compuestos de la divulgación también pueden usarse para evaluar nuevos compuestos químicos. Por tanto, otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para evaluar un compuesto de prueba en un ensayo biológico, que comprende: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor de ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la divulgación para proporcionar un segundo valor de ensayo; en donde la etapa (a) se realiza antes, después o simultáneamente con la etapa (b); y (c) comparar el primer valor de ensayo de la etapa (a) con el segundo valor de ensayo de la etapa (b). Los ensayos biológicos ilustrativos incluyen un ensayo enzimático de DHODH *in vitro* o en un ensayo basado en cultivo celular que mide la proliferación celular. En la presente descripción se describen métodos adecuados para llevar a cabo tales ensayos. Otro aspecto más de la divulgación se refiere a un método para estudiar un sistema biológico, por ejemplo, un animal modelo de una afección clínica, o una muestra biológica que comprende una proteína DHODH, el método comprende: (a) poner en contacto el sistema biológico o la muestra con un compuesto de la divulgación; y (b) determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema biológico o la muestra.

Antes de pasar a los Ejemplos, debe entenderse que esta divulgación no se limita a los aspectos particulares descritos y, como tal, pueden, por supuesto, variar. Otros sistemas, métodos, características, y ventajas de las composiciones de espuma y componentes de estas serán o resultarán evidentes para un experto en la técnica tras el examen de los siguientes dibujos y descripción detallada. Se pretende que todos tales sistemas, métodos, características, y ventajas adicionales se incluyan dentro de esta descripción, estén dentro del alcance de la presente divulgación, y estén protegidos por las reivindicaciones adjuntas. Se debe entender también que la terminología usada en la presente descripción es para el propósito de describir los aspectos particulares solamente y no pretende ser limitante. El experto en la técnica reconocerá muchas variantes y adaptaciones de los aspectos que se describen en la presente descripción. Se pretende que estas variantes y adaptaciones estén incluidas en las enseñanzas de esta divulgación y que estén abarcadas en las reivindicaciones en la presente descripción.

A partir de lo anterior, se verá que los aspectos de la presente descripción se adaptan bien para lograr todos los fines y objetivos que se expusieron anteriormente junto con otras ventajas las cuales son obvias y las cuales son inherentes a la estructura.

5 Si bien los elementos y etapas específicos se analizan en relación unos con otros, se entiende que cualquier elemento y/o etapa que se proporciona en la presente descripción se contempla como que es combinable con cualquier otro elemento y/o etapa, independientemente de la provisión explícita del mismo si bien aún estén dentro del alcance que se proporciona en la presente descripción.

10 Se entenderá que ciertas características y subcombinaciones son de utilidad y pueden emplearse sin referencia a otras características y subcombinaciones. Esto está contemplado por y está dentro del alcance de las reivindicaciones.

15 Dado que se pueden hacer muchos aspectos posibles sin apartarse del alcance de los mismos, debe entenderse que todos los asuntos que se expusieron en la presente descripción o mostrado en los dibujos anexos y la descripción detallada debe interpretarse como ilustrativo y no en un sentido limitante.

20 Se debe entender también que la terminología usada en la presente descripción es para el propósito de describir los aspectos particulares solamente y no pretende ser limitante. El experto en la técnica reconocerá muchas variantes y adaptaciones de los aspectos que se describen en la presente descripción. Se pretende que estas variantes y adaptaciones estén incluidas en las enseñanzas de esta divulgación y que estén abarcadas en las reivindicaciones en la presente descripción.

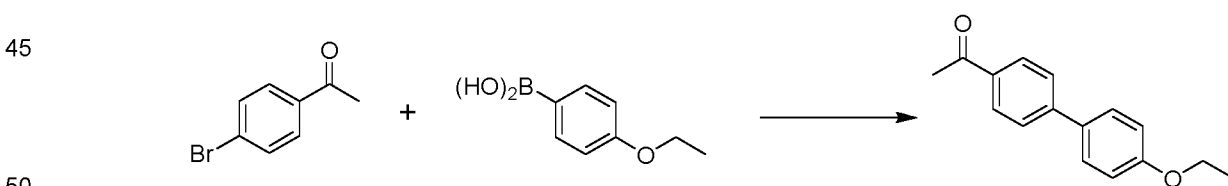
25 Al haber descrito ahora los aspectos de la presente divulgación, en general, los siguientes Ejemplos describen algunos aspectos adicionales de la presente divulgación. Si bien los aspectos de la presente divulgación se describen en relación con los siguientes ejemplos y el texto y las figuras correspondientes, no hay intención de limitar aspectos de la presente divulgación a esta descripción. Por el contrario, el intento es que cubra todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes incluidas dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación.

#### Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la técnica una completa divulgación y descripción de cómo los compuestos, composiciones, artículos, dispositivos y/o métodos que se reivindican en la presente descripción se hacen y se evalúan, y se pretende que sean puramente ilustrativos de la invención y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (*por ejemplo*, cantidades, temperatura, etc.), pero deberían tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique de cualquier otra manera, las partes son partes en peso, la temperatura es en °C o es a temperatura ambiente, y la presión es la atmosférica o cercana a esta.

#### Ejemplo 1: Síntesis de compuestos divulgados representativos

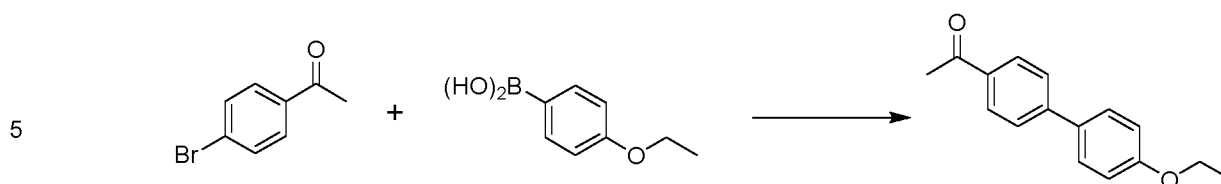
40 Preparación de 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona. La síntesis general para la preparación de 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona fue la siguiente:



55 Brevemente, a una solución de 4-bromoacetofenona, 10,28 g (51,64 mmol), ácido 4-etoxfenilborónico, 7,80 g (4,70 mmol) en 1-propanol (120 ml), se añadió acetato de paladio, 48,94 mg, trifenilfosfina, 164,83 mg, solución de carbonato de sodio (ac. 2 M, 35 ml) y después agua (25 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 1 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente y después el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo durante 2 horas. Los cristales blancos se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y después se dejaron secar a temperatura y presión ambiente. Rendimiento del producto 9,67 g (85,6 %).

60 Preparación de 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona. La síntesis general para la preparación de 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona fue la siguiente:

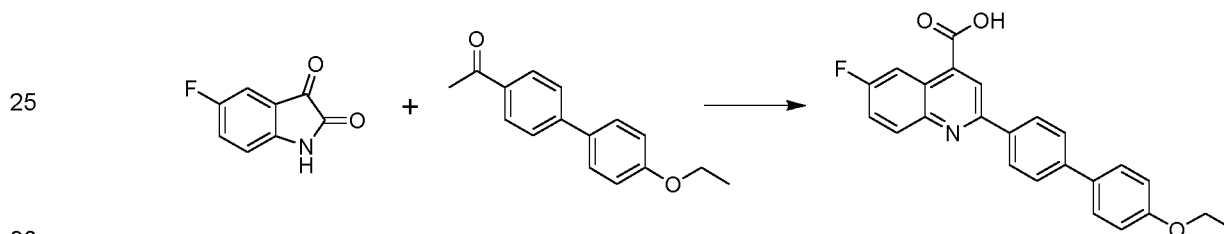
65



10 Brevemente, a una solución de 4-bromoacetofenona, 15,2 g (76,4 mmol), ácido 4-etoxifenilborónico, 13,9 g (84,0 mmol) en 1-propanol (200 ml), se añadió en orden acetato de paladio (130 mg), trifenilfosfina (453 mg), solución de carbonato de sodio (ac. 2,0 M, 77 ml) y agua (45 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y después el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo durante 2 horas. Los cristales blancos se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y se secaron. El producto crudo se lavó con éter dietílico y se disolvió en DCM, se pasó por una columna corta de gel de sílice para eliminar el paladio. Producto puro, 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona, 14,8 g (rendimiento 81 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1,47 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,12 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,99 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 7,57 (d, 2H, arom., J=9 Hz), 7,65 (d, 2H, arom., J=8,4 Hz), 8,01 (d, 2H, arom., J=9,9 Hz).

15

20 Preparación del ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico (Cpd3). La síntesis general para la preparación del ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico fue la siguiente:

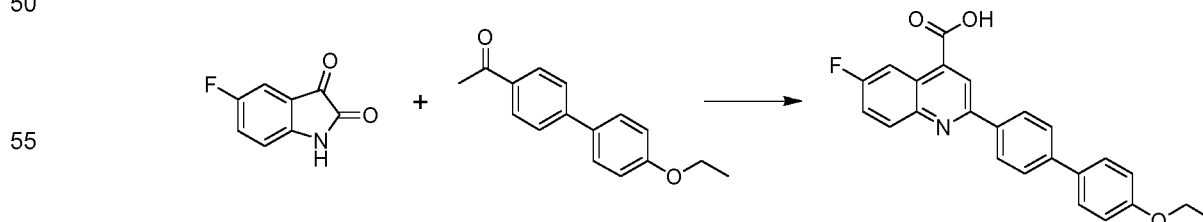


35 Brevemente, una mezcla de 5-fluoroisatina 3,67 g (22,23 mmol) y solución acuosa de hidróxido de potasio (33 %, 100 ml) se agitó y se calentó suavemente hasta que se formó una solución transparente. A esta solución se añadió la suspensión de 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona (5,60 g, 23,30 mmol) en etanol (75 ml). La 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona residual se transfirió con etanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo con agitación durante 2 horas en un baño de aceite a 100 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó mediante la adición de HCl acuoso (2 M) a pH 7. El sólido amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para producir 7,88 g de producto crudo. Este material crudo se disolvió en DMSO caliente (~80 °C) (~20 volúmenes, 160 ml). La solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, para formar de esta manera un material sólido. Esta mezcla se colocó en un baño de agua helada durante alrededor de 30 minutos y los cristales resultantes se recogieron y se lavaron con agua fría y se secaron al vacío. <sup>1</sup>H NMR mostró la presencia de DMSO residual en los cristales. Los cristales se disolvieron en DMSO (~20 volúmenes, 160 ml) a 80 °C, después esta solución se añadió lentamente a agua tibia (60 °C, ~100 volúmenes, 800 ml). La mezcla resultante se filtró y el sólido amarillo se lavó con agua fría y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 6,5 g (75,5 %) de ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico. El análisis de <sup>1</sup>H NMR mostró que no quedaba DMSO en el producto y se determinó que la pureza era del 97,8 %.

40

45

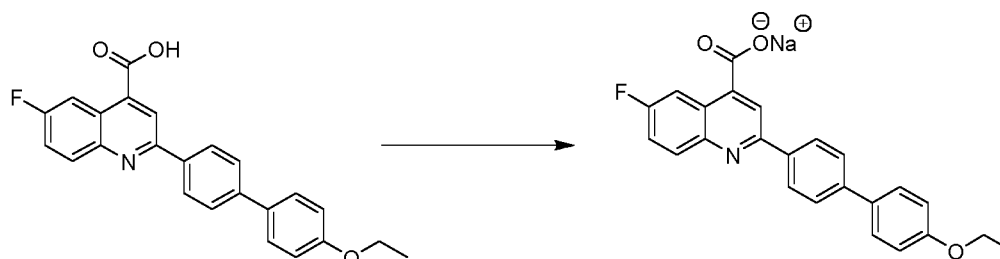
50 Preparación del ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico (Cpd3). La síntesis general para la preparación del ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico fue la siguiente:



65 Brevemente, una mezcla de 5-fluoroisatina 9,62 g (58,3 mmol) y solución acuosa de hidróxido de potasio (33 %, 300 ml) se agitó y se calentó suavemente hasta que se formó una solución transparente. A esta solución se añadió la suspensión de 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona (14,0 g, 58,3 mmol) en etanol (225 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo con agitación durante 4 horas en un baño de aceite a 100 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió en un baño de hielo durante 1 h. Se filtró, se lavó con agua fría 3 veces, se secó. El sólido seco se disolvió en DMSO, se neutralizó con solución de HCl conc. hasta pH 7, se filtró, se lavó con agua fría 3 veces y se secó. El producto ácido crudo seco se cristalizó en DMSO, los cristales se recogieron y se analizaron

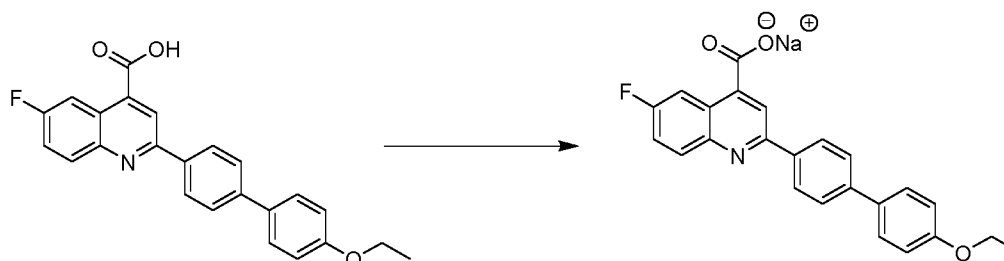
mediante NMR. Los datos mostraron que hay DMSO alojado en cristales. Los cristales se disolvieron en una cantidad mínima de DMSO a 80 °C, la solución de DMSO caliente se añadió lentamente al agua caliente agitada (60 °C). El sólido amarillo se recogió después de enfriarlo en un baño de hielo durante 1 h, el producto puro, 19,2 g (rendimiento 85 %), se secó y los datos de NMR mostraron que no hay DMSO en el producto y la pureza es del 97,8 %. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ (ppm) 1,36 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,08 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,04 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 7,71 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 7,77-7,81 (m, 1H, arom.), 7,83 (d, 2H, arom., J=8,4 Hz), 8,23-8,28 (dd, 1 H, arom.), 8,34 (d, 2H, arom., J=8,4 Hz), 8,34-8,46 (dd, 1H, arom.), 8,60 (s, 1H, arom.).

Preparación de 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio. El esquema para la preparación de 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio es el siguiente:



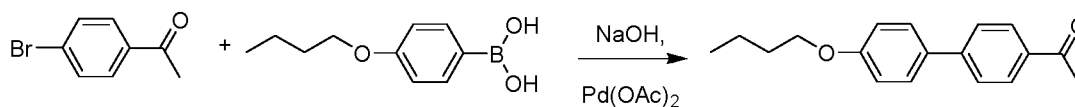
Brevemente, a una suspensión agitada de ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico (5,0 g, 12,91 mmol) en etanol (200 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante alrededor de 30 minutos. Después la solución transparente resultante se colocó en un evaporador rotatorio para eliminar el etanol. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y después se enfrió en un baño de hielo durante alrededor de 30 minutos. La mezcla se filtró y el sólido blanco se lavó con agua fría y se secó durante la noche al vacío a 50 °C para producir 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio puro (5,20 g, 98,5 %). <sup>1</sup>H NMR mostró que la pureza es del 97,8 %. Un espectro de <sup>13</sup>C NMR para el 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio se muestra en la Figura 13.

Preparación de 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio. El esquema para la preparación de 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio es el siguiente:



Brevemente, a una suspensión agitada de ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico (15,0 g, 38,72 mmol) en etanol (300 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 40 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Se formó una solución transparente. El etanol se eliminó en Rotavapor y el residuo se diluyó con agua (50 ml), se enfrió en un baño de hielo y el sólido blanco se recogió, se lavó con agua fría y se secó, rendimiento de producto puro 12,5 g, 79 %. <sup>1</sup>H NMR mostró que la pureza es del 97,8 %. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ (ppm) 1,36 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,07 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,02 (d, 2H, arom., J=9,0 Hz), 7,56-7,62 (m, 1H, arom.), 7,68 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 7,78 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 8,04-8,07 (m, 1H, arom.), 8,26 (m, 1 H, arom.), 8,68(d, 1H, arom.). HRMS (EI<sup>+</sup>): m/z calculada para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>3</sub> (M)<sup>+</sup> 388,1349, encontrada 388,1358 (M+1)<sup>+</sup>.

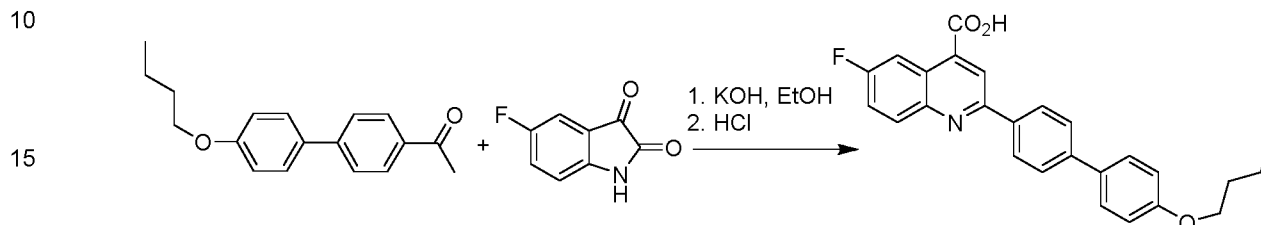
Preparación de 1-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona. El esquema para la preparación de 1-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona es el siguiente:



Brevemente, a una solución de 4-bromoacetofenona, 8,25 g (41,4 mmol), ácido 4-butoxilfenilborónico, 8,85 g (45,54 mmol) en 1-propanol (150 ml), se añadió en orden acetato de paladio (70 mg), trifenilfosfina (246 mg), solución de carbonato de sodio (ac. 2,0 M, 70 ml) y agua (45 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y después el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo durante 2 horas. Los cristales blancos se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y se secaron. El producto

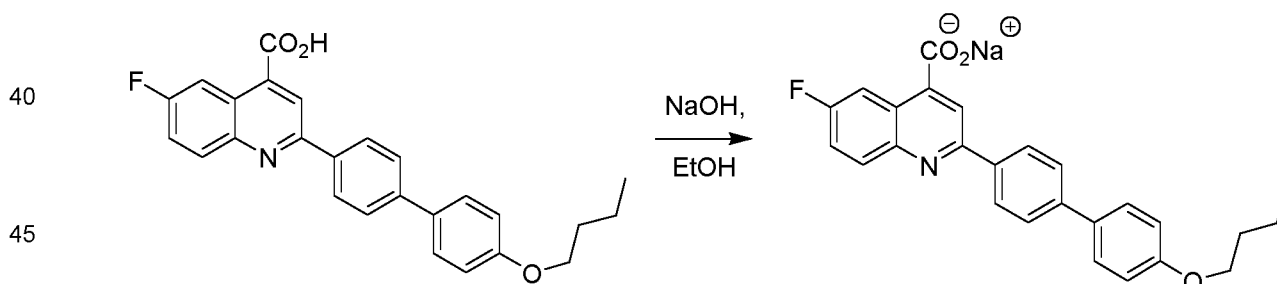
crudo se lavó con éter dietílico y se disolvió en DCM, se pasó por una columna corta de gel de sílice para eliminar el paladio. Producto puro, 1-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona, 8,8 g (rendimiento 79 %) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,01 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,50-1,57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,77-1,84 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,04 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,99 (d, 2H, arom.,  $J=8,7$  Hz), 7,57 (d, 2H, arom.,  $J=8,7$  Hz), 7,65 (d, 2H, arom.,  $J=8,7$  Hz), 8,01 (d, 2H, arom.,  $J=8,7$  Hz).

Preparación del ácido 2-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico. El esquema para la preparación del ácido 2-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico es el siguiente:



20 Brevemente, una mezcla de 5-fluoroisatina (4,92 g, 29,8 mmol) y solución acuosa de hidróxido de potasio (33 %, 126 ml) se agitó y se calentó suavemente hasta que se formó una solución transparente. A esta solución se añadió la suspensión de 1-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona (8,0 g, 29,8 mmol) en etanol (160 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo con agitación durante 8 horas en un baño de aceite a 100 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió en un baño de hielo durante 1 h. Se filtró, se lavó con agua fría 3 veces, se secó. El sólido seco se disolvió en DMSO, se neutralizó con solución de HCl conc. hasta pH 7, se filtró, se lavó con agua fría 3 veces y se secó. El producto ácido crudo seco se cristalizó en DMSO, los cristales se recogieron y se analizaron mediante NMR. Los datos mostraron que hay DMSO alojado en cristales. Los cristales se disolvieron en una cantidad mínima de DMSO a 80 °C, la solución de DMSO caliente se añadió lentamente al agua caliente agitada (60 °C). El sólido amarillo se recogió después de enfriarlo en un baño de hielo durante 1 h, el producto puro, 9,8 g (rendimiento 81 %), se secó y los datos de NMR mostraron que no hay DMSO en el producto y la pureza es del 97,8 %.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO):  $\delta$  (ppm) 0,95 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,43-1,50 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,70-1,75 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,03 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7,04 (d, 2H, arom.,  $J=8,7$  Hz), 7,69 (d, 2H, arom.,  $J=8,7$  Hz), 7,77-7,81 (m, 1H, arom.), 7,82 (d, 2H, arom.,  $J=8,4$  Hz), 8,23-8,28 (dd, 1 H, arom.), 8,33 (d, 2H, arom.,  $J=8,4$  Hz), 8,34-8,46 (dd, 1H, arom.), 8,60 (s, 1H, arom.), 13,95 (bs, 1H,  $\text{COOH}$ ).

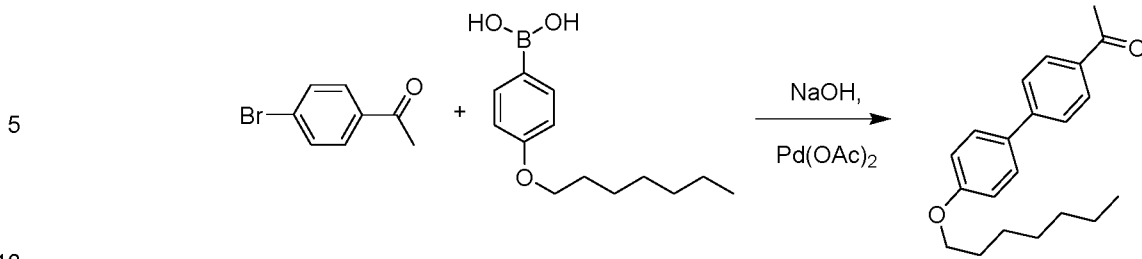
35 Preparación de 2-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio. El esquema para la preparación de 2-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio es el siguiente:



50 Brevemente, a una suspensión agitada de ácido 2-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico (8,0 g, 19,32 mmol) en etanol (200 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Se formó una solución transparente. El etanol se eliminó en Rotavapor y el residuo se diluyó con agua (50 ml), se enfrió en un baño de hielo y el sólido blanco se recogió, se lavó con agua fría y se secó, rendimiento de producto puro 6,6 g, 78 %.  $^1\text{H NMR}$  mostró que la pureza es del 97,8 %.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO):  $\delta$  (ppm) 0,95 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,44-1,49 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,70-1,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,02 (t, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7,03 (d, 2H, arom.,  $J=8,4$  Hz), 7,56-7,63 (m, 1H, arom.), 7,67 (d, 2H, arom.,  $J=8,7$  Hz), 7,78 (d, 2H, arom.,  $J=8,4$  Hz), 8,05-8,10 (m, 1H, arom.), 8,27-8,30 (m, 3 H, arom.), 8,70 (d, 1H, arom.). HRMS ( $\text{EI}^+$ ):  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FNO}_3$  ( $M+1$ ) $^+$  416,1656, encontrada 416,1664.

60 Preparación de 1-(4'-heptoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona. El esquema para la preparación de 1-(4'-heptoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona es el siguiente:

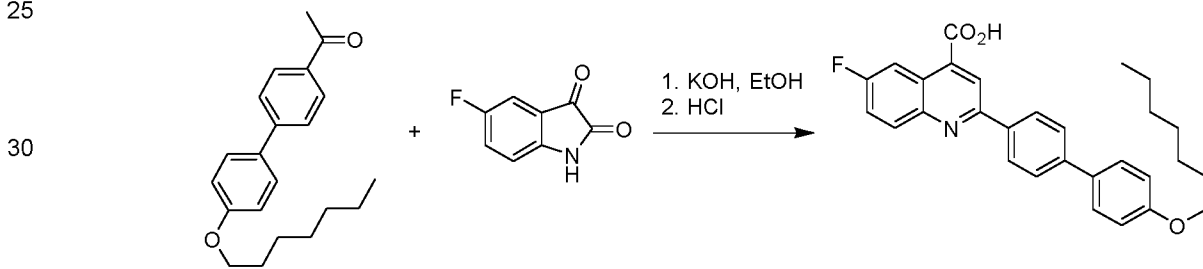
65



15 Brevemente, a una solución de 4-bromoacetofenona, 8,0 g (40,19 mmol), ácido 4-heptoxifenilborónico, 10,43 g (44,21 mmol) en 1-propanol (150 ml), se añadió en orden acetato de paladio (68 mg), trifenilfosfina (237 mg), solución de carbonato de sodio (ac. 2,0 M, 64 ml) y agua (42 ml). La mezcla de reacción se agitó en un baño de aceite a 100 °C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y después el matraz de reacción se colocó en un baño de hielo durante 2 horas. Los cristales blancos se recogieron por filtración, se lavaron con agua fría y se secaron. El producto crudo se lavó con éter dietílico y se disolvió en DCM, se pasó por una columna corta de gel de sílice para eliminar el paladio. Producto puro, 1-(4'-heptoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona, 11 g (rendimiento 88 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 0,92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,23-1,56 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1,78-1,88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,99 (d, 2H, arom., J=9,0 Hz), 7,57 (d, 2H, arom., J=9,0 Hz), 7,65 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 8,01 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz).

20

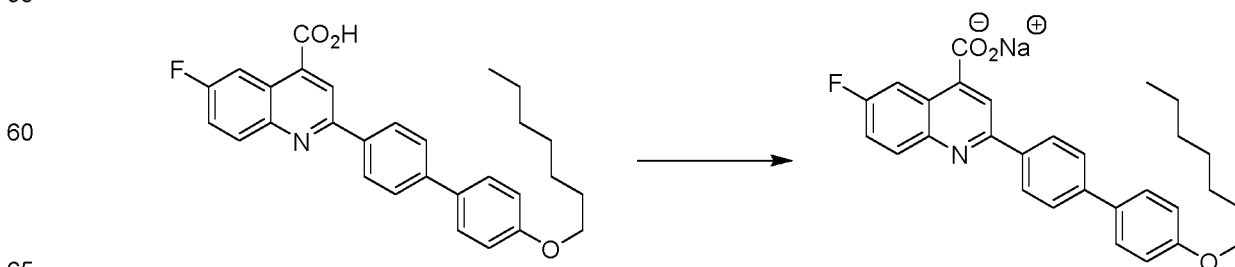
25 Preparación del ácido 2-(4'-heptoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico. El esquema para la preparación del ácido 2-(4'-heptoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico es el siguiente:



40 Brevemente, una mezcla de 5-fluoroisatina (5,3 g, 32,1 mmol) y solución acuosa de hidróxido de potasio (33 %, 138 ml) se agitó y se calentó suavemente hasta que se formó una solución transparente. A esta solución se añadió la suspensión de 1-(4'-heptoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona (10,0 g, 32,1 mmol) en etanol (160 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo con agitación durante la noche en un baño de aceite a 100 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se enfrió en un baño de hielo durante 1 h. Se filtró, se lavó con agua fría 3 veces, se secó. El sólido seco se disolvió en DMSO, se neutralizó con solución de HCl conc. hasta pH 7, se filtró, se lavó con agua fría 3 veces y se secó. El producto ácido crudo seco se cristalizó en DMSO, los cristales se recogieron y se analizaron mediante NMR. Los datos mostraron que hay DMSO y 1-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona sin reaccionar alojado en cristales. Los cristales se purificaron por columna de gel de sílice y las fracciones de poros se recogieron y se disolvieron en una cantidad mínima de DMSO a 80 °C, la solución de DMSO caliente se añadió lentamente al agua caliente agitada (60 °C). El sólido amarillo se recogió después de enfriarlo en un baño de hielo durante 1 h, el producto puro, 8,8 g (rendimiento 60 %), se secó y los datos de NMR mostraron que no hay DMSO en el producto y la pureza es del 97,8 %. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ (ppm) 0,95 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,43-1,501 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1,70-1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,03 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,04 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 7,69 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 7,77-7,81 (m, 1H, arom.), 7,82 (d, 2H, arom., J=8,4 Hz), 8,23-8,28 (dd, 1 H, arom.), 8,33 (d, 2H, arom., J=8,4 Hz), 8,34-8,46 (dd, 1H, arom.), 8,60 (s, 1H, arom.), 13,95 (bs, 1H, COOH).

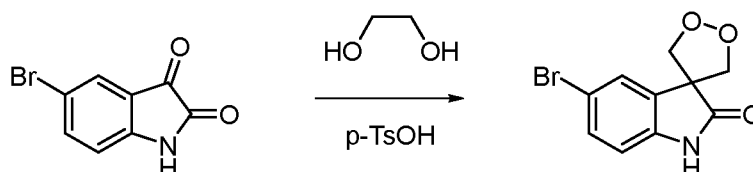
50

55 Preparación de 2-(4'-heptoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio. El esquema para la preparación de 2-(4'-heptoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxilato de sodio es el siguiente:



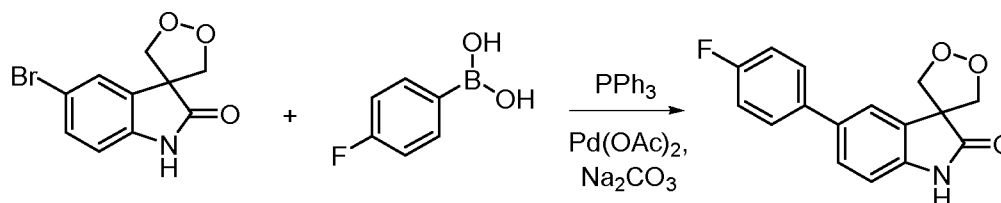
Brevemente, a una suspensión agitada de ácido 2-(4'-heptoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico (7,8 g, 17,1 mmol) en etanol (200 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2M, 9,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. Se formó una solución transparente. El etanol se eliminó en Rotavapor y el residuo se diluyó con agua (50 ml), se enfrió en un baño de hielo y el sólido blanco se recogió, se lavó con agua fría y se secó, rendimiento de producto puro 7,2 g, 78 %. <sup>1</sup>H NMR mostró que la pureza es del 97,8 %. <sup>1</sup>H NMR (DMSO): δ (ppm) 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,20-1,50 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 1,68-1,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,02 (t, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7,03 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 7,55-7,62 (m, 1H, arom.), 7,68 (d, 2H, arom., J=9,0 Hz), 7,78 (d, 2H, arom., J=8,7 Hz), 8,04-8,09 (m, 1H, arom.), 8,24 (d, 2H, arom., J=7,8 Hz), 7,32 (s, 1H, arom.), 8,72 (d, 1H, arom.). HRMS (EI<sup>+</sup>): m/z calculada para C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>FNO<sub>3</sub> (M+1)<sup>+</sup> 458,2126, encontrada 458,2135.

Preparación de 5-bromoespиро[indolino-3,4'-[1,2]dioxolan]-2-ona. El esquema para la preparación de 5-bromoespиро[indolino-3,4'-[1,2]dioxolan]-2-ona es el siguiente:



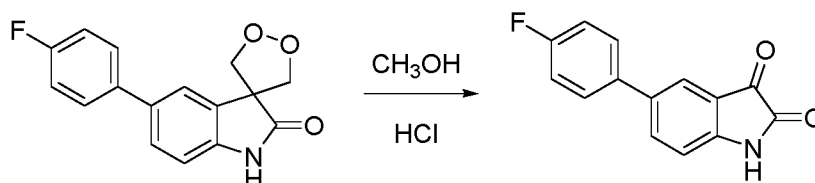
Brevemente, se mezclan 5-bromoisatina y etilenglicol con tolueno y ácido p-toluenosulfónico. La mezcla se calienta en condiciones de reflujo a 120 °C durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se traslada a un embudo de separación y se elimina la capa inferior. Se retiene la capa superior y se le añade NaHCO<sub>3</sub> acuoso. Después de mezclar, se elimina la capa inferior que se desarrolla y el proceso se repite dos veces más. Después, la capa retenida se lava con agua desionizada tres veces y después se seca mediante el uso de sulfato de sodio anhidro. El solvente se elimina a vacío reducido. El producto se usa en la siguiente etapa de la síntesis.

Preparación de 5-(4-fluorofenil)espиро[indolino-3,4'-[1,2]dioxolan]-2-ona. El esquema para la preparación de 5-(4-fluorofenil)espиро[indolino-3,4'-[1,2]dioxolan]-2-ona es el siguiente:



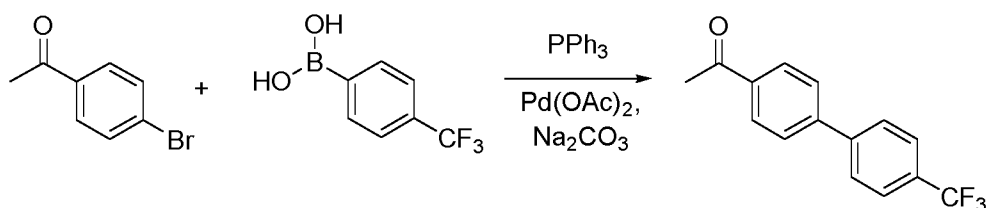
Brevemente, la 5-bromoespиро[indolino-3,4'-[1,2]dioxolan]-2-ona, preparada como se describió anteriormente, se mezcla con ácido 4-fluorobencenoborónico, acetato de paladio, trifenilfosfina, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, agua desionizada y n-propanol. La mezcla se calienta en condiciones de reflujo a 100 °C durante cinco horas y después se enfría. El producto deseado se aísla por filtración, se lava con agua desionizada, se seca y después se recristaliza para su uso en la siguiente etapa de síntesis.

Preparación de 5-(4-fluorofenil)indolino-2,3-diona. El esquema para la preparación de 5-(4-fluorofenil)indolino-2,3-diona es el siguiente:



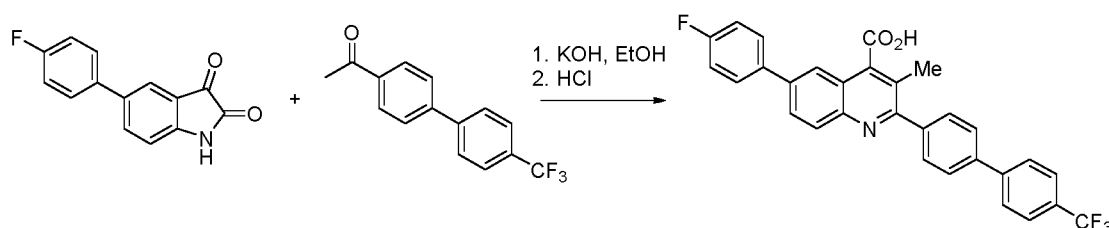
Brevemente, la 5-(4-fluorofenil)espиро[indolino-3,4'-[1,2]dioxolan]-2-ona obtenida en la reacción descrita anteriormente se calienta en condiciones de reflujo con metanol y HCl a 72 °C durante cuatro horas. La mezcla de reacción se deja enfriar. El producto deseado se aisló por filtración, después se lavó con agua desionizada.

Preparación de 1-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona. El esquema para la preparación de 1-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona es el siguiente:



10 Brevemente, se mezcla 1-(4-bromofenil)etan-1-ona con ácido 4-(trifluorometil)bencenoborónico, acetato de paladio, trifenilfosfina,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso, agua desionizada y n-propanol. La mezcla se calienta en condiciones de reflujo a 100 °C durante una hora, se enfría en hielo y después se enfría hasta temperatura ambiente. El producto deseado se aísla por filtración y después se lava con agua desionizada para producir cristales del producto deseado.

15 Preparación del ácido 6-(4-fluorofenil)-3-metil-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico. El esquema para la preparación del ácido 6-(4-fluorofenil)-3-metil-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico es el siguiente:



30 Brevemente, la 1-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona, preparada como se describió anteriormente, se mezcla con 5-(4-fluorofenil)indolino-2,3-diona, preparada como se describió anteriormente, se mezclan con KOH acuoso y etanol. La mezcla se calienta en condiciones de reflujo a 100 °C durante cuatro horas y después la mezcla se deja enfriar. A la mezcla de reacción enfriada se añade HCl 2 M hasta que el pH sea 7. El material sólido se aísla por filtración, después se lava con agua desionizada y se deja secar a temperatura ambiente. El material se recrystalizó mediante el uso de acetona y calentamiento a 40 °C, después se añadió agua desionizada gota a gota hasta que la solución se volvió turbia. La solución se dejó enfriar para formar cristales blancos del producto deseado. Puede usarse DMSO en lugar de acetona para la recrystalización.

35

40 Preparación de compuestos representativos. Se prepararon compuestos representativos adicionales de la presente divulgación esencialmente como se describió anteriormente para la síntesis del ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico y otros compuestos ejemplos específicos determinados. Brevemente, una mezcla de isatina apropiada (alrededor de 22,23 mmol) y solución acuosa de hidróxido de potasio (33 %, 100 ml) se agitó y se calentó suavemente hasta que se formó una solución transparente. A esta solución, se añadió la suspensión de [1,1'-bifenil]-4-il)-1-ona sustituida apropiada (alrededor de 23,30 mmol) en etanol (75 ml). La [1,1'-bifenil]-4-il)-1-ona sustituida residual se transfirió con etanol (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo con agitación durante alrededor de 2 horas en un baño de aceite a 100 °C, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de HCl acuoso (2 M) hasta pH 7. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para producir 7,88 g de producto crudo. Este material crudo se disolvió en DMSO caliente (~80 °C) (~20 volúmenes, 160 ml). La solución resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, para formar de esta manera un material sólido. Esta mezcla se colocó en un baño de agua helada durante alrededor de 30 minutos y los cristales resultantes se recogieron y se lavaron con agua fría y se secaron al vacío. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante el uso de los métodos descritos anteriormente, por ejemplo, recrystalización, según corresponda.

45

50

55 Como se describió anteriormente, en la reacción anterior, se prepararon [1,1'-bifenil]-4-il)-1-onas sustituidas apropiadas mediante el uso de una reacción de Suzuki esencialmente como se describió anteriormente para la síntesis de 1-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etan-1-ona, pero mediante el uso de la 4-bromofenona apropiada (alrededor de 51,64 mmol) y ácido fenilborónico sustituido apropiado (alrededor de 4,70 mmol).

60 La síntesis de los compuestos representativos divulgados en la Tabla 3 se preparó mediante el uso de la isatina apropiada, 4-bromofenona y ácido fenilborónico sustituido como se muestra en la Tabla 1 a continuación. La ID de compuesto usada en la Tabla 1 se usa en toda la presente descripción, aunque también se puede hacer referencia a los compuestos por la estructura y/o el nombre químico proporcionados en la Tabla 3.

65

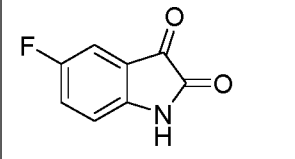
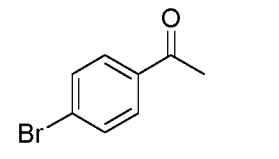

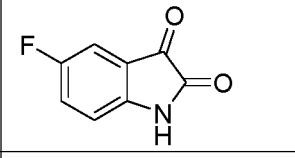
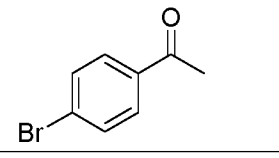
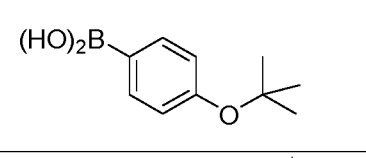
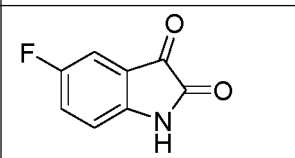
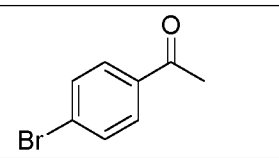
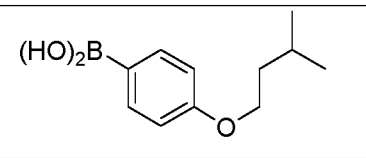
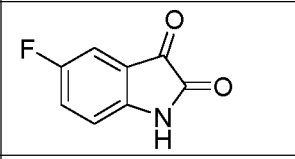
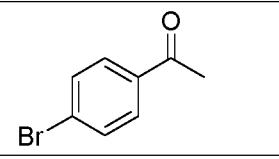
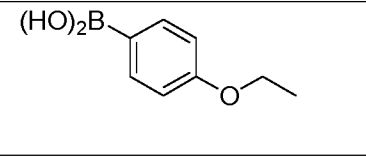
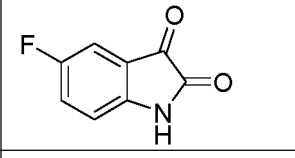
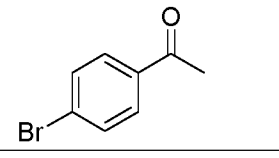
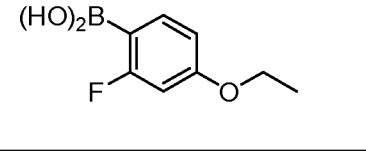
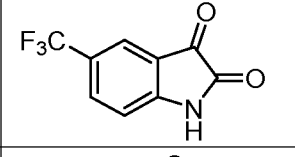
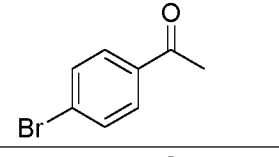
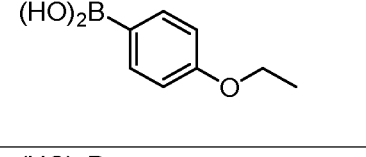
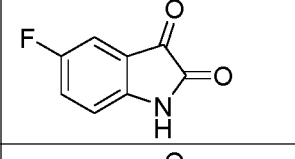
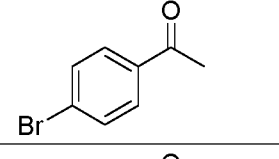
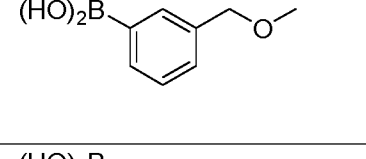
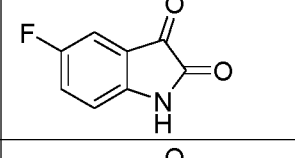
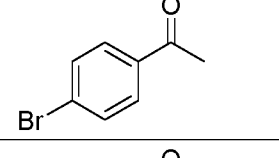
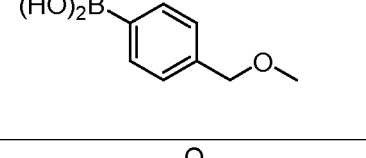
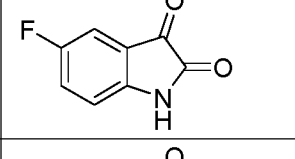
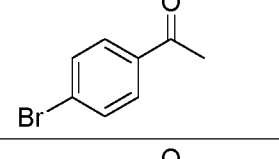
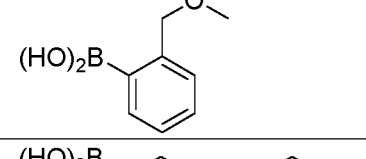
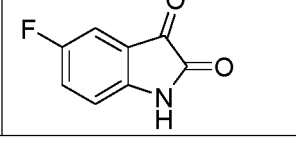
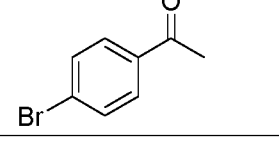
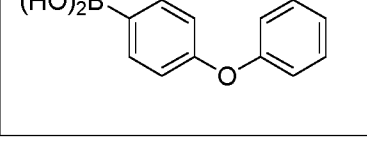
Tabla 1.

Compuesto ID	Isatina	4-Bromofenona	Ácido fenilborónico sustituido
5 Cpd3			
10 Cpd5			
15 Cpd6			
20 Cpd8			
25 Cpd9			
30 Cpd14			
35 Cpd16			
40 Cpd17			
45 Cpd18			
50 Cpd20			

65

Compuesto ID	Isatina	4-Bromofenona	Ácido fenilborónico sustituido
5 Cpd21			
10 Cpd22			
15 Cpd23			
20 Cpd24			
25 Cpd25			
30 Cpd26			
35 Cpd27			
40 Cpd28			
45 Cpd29			
50 Cpd30			

65

Compuesto ID	Isatina	4-Bromofenona	Ácido fenilborónico sustituido
5 Cpd31			
10 Cpd32			
15 Cpd33			
20 Cpd34			
25 Cpd35			
30 Cpd36			
35 Cpd37			
40 Cpd38			
45 Cpd39			
50 Cpd40			

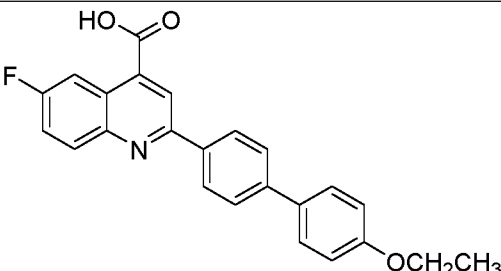
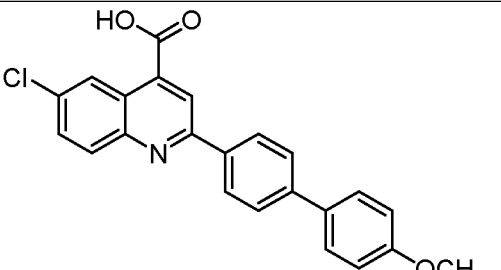
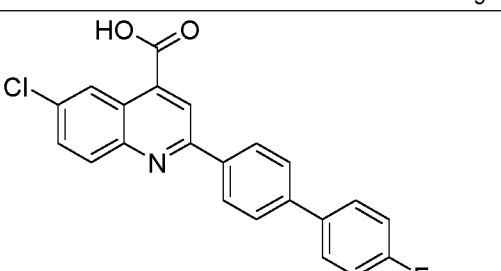
Los compuestos sintetizados divulgados, preparados como se describió anteriormente, se confirmaron mediante LC-MS/MS y/o 1H-NMR. Los datos de LC-MS/MS representativos se muestran a continuación en la Tabla 2.

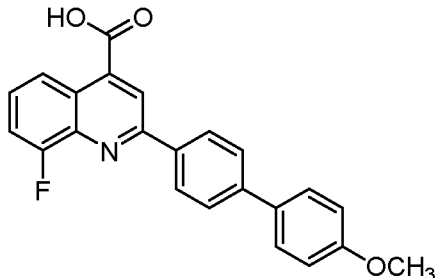
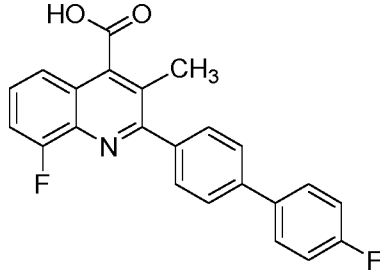
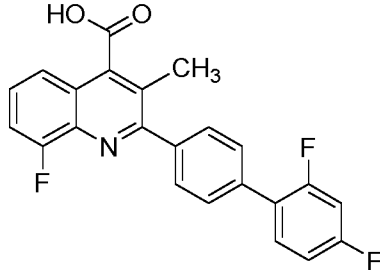
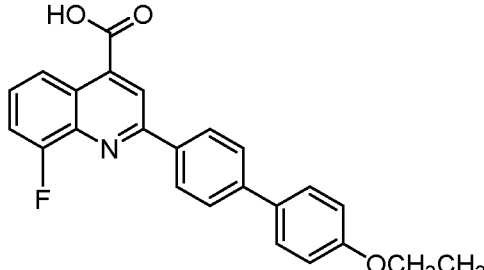
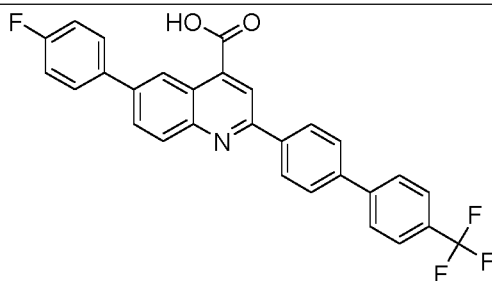
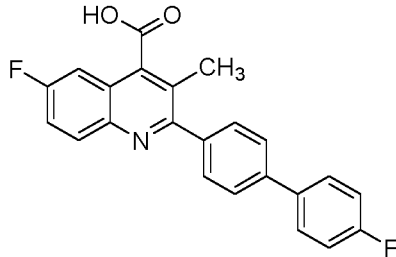
Tabla 2.

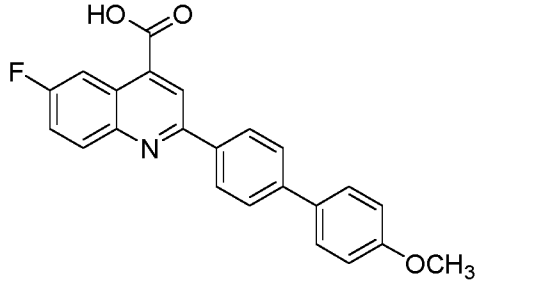
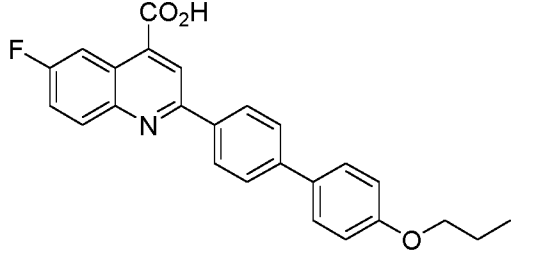
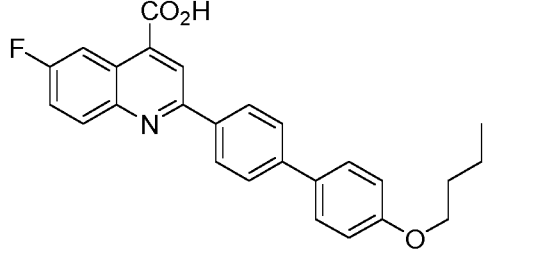
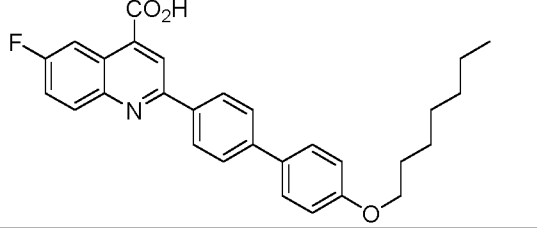
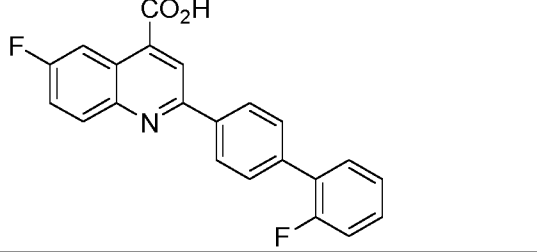
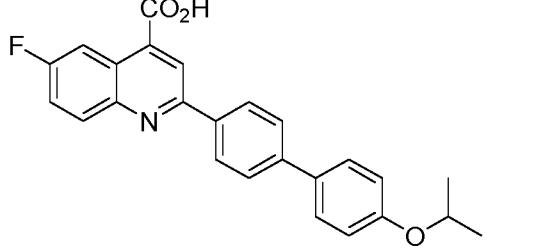
Nombre	Calculada para la fórmula	Calculada	Medida
Cpd3	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FNO <sub>3</sub>	388,1349	388,1358
Cpd22	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> FNO <sub>3</sub>	416,1656	416,1664
Cpd23	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> FNO	458,2126	458,2135
Cpd24	C <sub>22</sub> H <sub>12</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	360,08306	360,08293
Cpd25	C <sub>25</sub> H <sub>19</sub> FNO <sub>3</sub>	400,13435	400,13334
Cpd26	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> FNO <sub>3</sub>	414,15000	414,14893
Cpd27	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> FNO <sub>3</sub>	386,11870	386,11870
Cpd28	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> FNO <sub>3</sub>	386,11870	386,11771
Cpd29	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> FNO <sub>3</sub>	428,16565	428,16446
Cpd30	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> FNO <sub>3</sub>	442,18130	442,18037
Cpd31	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> FNO <sub>3</sub>	470,21260	470,21167
Cpd32	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> FNO <sub>3</sub>	414,15000	414,15027
Cpd33	C <sub>27</sub> H <sub>23</sub> FNO <sub>3</sub>	428,16565	428,16588
Cpd34	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> ClNO <sub>3</sub>	402,08915	402,08881
Cpd35	C <sub>24</sub> H <sub>16</sub> F <sub>2</sub> NO <sub>3</sub>	404,10928	404,11052
Cpd36	C <sub>25</sub> H <sub>17</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	436,11550	436,11539
Cpd37	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> FNO <sub>3</sub>	386,11870	386,11900
Cpd38	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> FNO <sub>3</sub>	386,11870	386,11930
Cpd39	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> FNO <sub>3</sub>	386,11870	386,11908

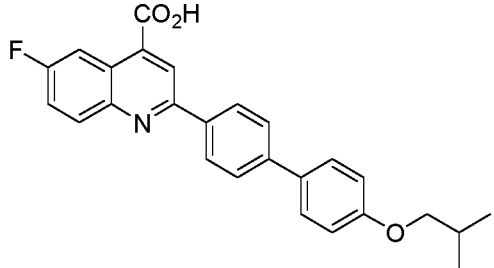
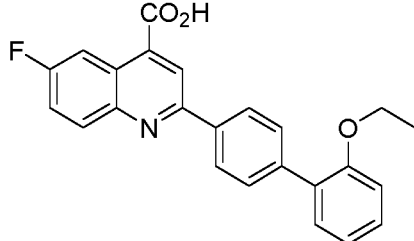
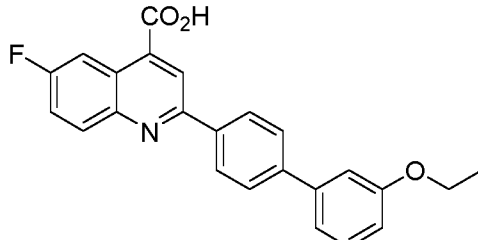
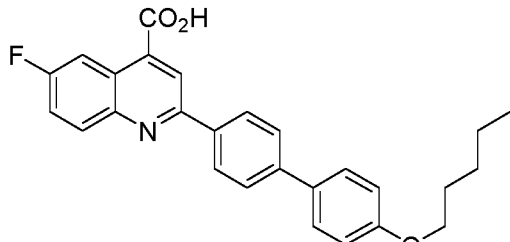
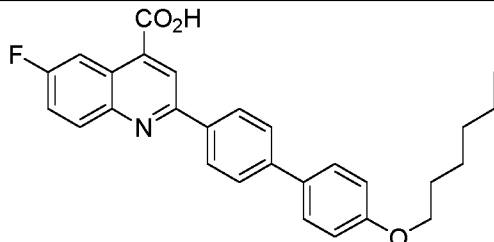
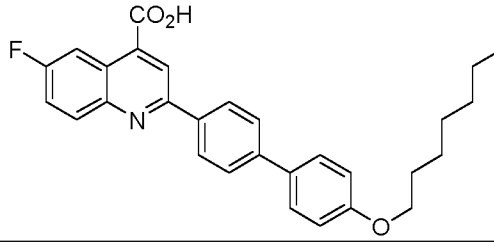
Los compuestos sintetizados divulgados en la Tabla 3 están asociados con una ID de compuesto que se usa en toda la presente descripción, aunque también se puede hacer referencia a los compuestos por la estructura y/o nombre químico como se proporciona en la Tabla 3.

Tabla 3.

Compuesto ID	Estructura	Nombre químico
Cpd3		ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico
Cpd5		ácido 6-cloro-2-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
Cpd6 (meramente ilustrativo)		ácido 6-cloro-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico

Compuesto ID	Estructura	Nombre químico
5 Cpd8 (meramente ilustrativo)		ácido 8-fluoro-2-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
10 15 Cpd9 (meramente ilustrativo)		ácido 8-fluoro-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-metilquinolino-4-carboxílico
20 25 Cpd14 (meramente ilustrativo)		ácido 2-(2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-8-fluoro-3-metilquinolino-4-carboxílico
30 35 Cpd16 (meramente ilustrativo)		ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-8-fluoroquinolino-4-carboxílico
40 45 Cpd17 (meramente ilustrativo)		ácido 6-(4-fluorofenil)-2-(4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
50 55 Cpd18 (meramente ilustrativo)		ácido 6-fluoro-2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-metilquinolino-4-carboxílico

Compuesto ID	Estructura	Nombre químico
5 Cpd20		ácido 6-fluoro-2-(4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
15 Cpd21		ácido 6-fluoro-2-(4'-propoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
25 Cpd22		ácido 2-(4'-butoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico
35 Cpd23		ácido 6-fluoro-2-(4'-(heptiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
45 Cpd24 (meramente ilustrativo)		ácido 6-fluoro-2-(2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
55 Cpd25		ácido 6-fluoro-2-(4'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico

Compuesto ID	Estructura	Nombre químico
5 Cpd26		ácido 6-fluoro-2-(4'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
15 Cpd27 (meramente ilustrativo)		ácido 2-(2'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico
25 Cpd28		ácido 2-(3'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico
35 Cpd29		ácido 6-fluoro-2-(4'-(pentiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
45 Cpd30		ácido 6-fluoro-2-(4'-(hexiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
55 Cpd31 (meramente ilustrativo)		ácido 6-fluoro-2-(4'-(octiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico

60

65

Compuesto ID	Estructura	Nombre químico
5 Cpd32		ácido 2-(4'-(terc-butoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico
10 15 Cpd33		ácido 6-fluoro-2-(4'-(isopentiloxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
20 25 Cpd34		ácido 6-cloro-2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
30 35 Cpd35		ácido 2-(4'-etoxi-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-fluoroquinolino-4-carboxílico
40 45 Cpd36		ácido 2-(4'-etoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-6-(trifluorometil)quinolino-4-carboxílico
50 55 Cpd37		ácido 6-fluoro-2-(3'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico

60

65

Compuesto ID	Estructura	Nombre químico
Cpd38		ácido 6-fluoro-2-(4'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
Cpd39 (meramente ilustrativo)		ácido 6-fluoro-2-(2'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico
Cpd40 (meramente ilustrativo)		ácido 6-fluoro-2-(4'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)quinolino-4-carboxílico

## Ejemplo 2: Actividad biológica de compuestos divulgados representativos

Ensayo enzimático de DHODH: La actividad de DHODH se determinó a 25 °C tras la reducción de la sal de sodio de 2,6-dicloroindofenol (DCIP) a 600 nm ( $\epsilon=18\ 800\ \text{M}^{-1}\ \text{cm}^{-1}$ ) en un espectrofotómetro. El medio de reacción usado contenía Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, Triton X-100 al 0,1 %, LDHO 0,1 mM, CoQ1 0,025 mM y DCIP 0,06 mM. La reacción se inició mediante la adición de la enzima. La potencia inhibidora de los compuestos se evaluó por medición de la velocidad inicial de la reacción en ausencia o en presencia de los compuestos a las concentraciones indicadas. La enzima DHODH usada fue la enzima humana recombinante preparada como se describió previamente (Hélène Munier-Lehmann, y otros, J. Med. Chem. 2015, 58:860–877).

Ensayo de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) por liberación de  $^{51}\text{Cr}$ : La evaluación de la actividad destructiva de las células NK se realizó mediante el uso de un ensayo de liberación de  $^{51}\text{Cr}$  (CR) estándar de 4 horas. Se aislaron células NK de donantes (células efectoras) de la sangre periférica de donantes normales (N=2). Las células MV4-11 (células diana) se etiquetaron con  $^{51}\text{Cr}$  radioactivo durante 1 h a 37 °C, se lavaron y sembraron en placas de fondo en V de 96 pocillos a una densidad de  $1 \times 10^4$  células/pocillo. Se añadió vehículo o Cpd3 1  $\mu\text{M}$  a las células NK, a las células MV4-11 o a ambas antes del cocultivo. Después las células MV4-11 etiquetadas con  $^{51}\text{Cr}$  y las células NK se cocultivaron en una relación efectora a diana (E:T) de 25:1 o 12:1 en presencia de anticuerpos dirigidos al receptor de superficie CD33 (BI33; BI836858), control de isotipo no dirigido (BI47; BI836847), cada uno a 10 mg/ml, o control sin anticuerpos. Los sobrenadantes se recogieron después de 4 h de cocultivo y se contaron en un contador y Wizard de Perkin Elmer (Waltham, MA). El porcentaje de lisis celular específica se determinó mediante: % de lisis =  $100 \times (\text{ER}-\text{SR}) / (\text{MR}-\text{SR})$ . ER, SR y MR representan la liberación experimental, espontánea y máxima. Los datos se normalizaron con respecto al control no tratado.

Ensayo con MTS de crecimiento/viabilidad celular: Se midió la actividad mitocondrial para determinar la proliferación celular mediante el uso de un ensayo con MTS (colorante de tetrazolio, bromuro de 3'[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolio). Las células metabólicamente activas convierten la sal de tetrazolio de MTS en un producto de formazán de color púrpura que es soluble en medio de cultivo de tejidos. La cantidad de formazán medida a una absorbancia de 490 nm es proporcional al número de células en proliferación. Los ensayos con MTS en líneas celulares de AML se llevaron a cabo con 20K células por pocillo en placas de 96 pocillos con Cpd3 o brequinar en una serie de dosis en el intervalo de 0,0001 a 10  $\mu\text{M}$ . Se prepararon pocillos por triplicado para cada condición. A las 96 horas se añadió el reactivo MTS y después de aproximadamente 4 horas se leyeron las placas en un espectrofotómetro. Los ensayos con MTS en células de AML primarias se realizaron de manera similar a las líneas celulares con los siguientes cambios: Se sembraron 100K células por pocillo y el MTS se realizó en presencia de una línea celular estromal HS5 para soportar el crecimiento *in vitro* de las células primarias. Las células primarias se incubaron con MTS durante aproximadamente 8-12 horas (varía según las muestras) antes de leer la absorbancia.

Ensayos de formación de colonias (CFU) en medios Methocult: Los ensayos de CFU pueden detectar un aumento o disminución en la frecuencia de la proliferación de progenitores hematopoyéticos y/o cambios en el potencial de diferenciación en respuesta a agentes estimulantes, inhibidores o tóxicos. Para los ensayos de CFU con células de AML primarias, las células se cultivaron durante la noche en medio que contenía citocinas IL-3, GM-CSF, SCF y FLT3L a 20 ng/ml. Se suspendieron 10-25K células primarias en MethoCult™ Optimum sin EPO que se complementa con SCF, IL-3, G-CSF, GM-CSF junto con vehículo, Cpd3 1 μM o brequinar 1 μM. Después de 14 días, se contó el número total de colonias y las células se solubilizaron del Methocult para los ensayos de Cytospin descritos a continuación.

Portaobjetos de Cytospin y tinción de Wright-Giemsa para diferenciación: Se solubilizaron células de AML primarias del Methocult en los ensayos de CFU. Se inmovilizaron 150-300K células en portaobjetos de microscopio y se tiñeron con tinción de Wright-Giemsa. Las células mieloides diferenciadas se reconocieron por los cambios morfológicos típicos asociados con la diferenciación temprana de neutrófilos, que incluyen un núcleo característico multilobulado o con forma de frijol.

Tinción por citometría de flujo para diferenciación: Se solubilizaron células de AML primarias del Methocult en los ensayos de CFU. Las células 5e5 se tiñeron y analizaron mediante citometría de flujo de la siguiente manera: Clasificación de células hematopoyéticas positivas para CD45; las células B, T y NK se identificaron mediante el uso de marcadores de superficie CD19, CD3 y NK1.1; la diferenciación en la población mieloides se evaluó mediante clasificación de células mieloides positivas para CD34/CD33 y tinción de CD11b y CD14.

Ensayos de proliferación con CFSE: Se seleccionaron negativamente células mononucleares de sangre periférica de adultos sanos para enriquecerlas en células T CD3, CD4 o CD8. Después, las células se tiñeron con éster succinimidílico de carboxifluoresceína (CFSE) y se estimularon con anticuerpos anti-CD3 unidos a la placa y anti-CD28 solubles. La proliferación se determinó mediante dilución de CFSE en presencia de vehículo o Cpd3 (dosis de 0,3 y 1 μM) a las 72 horas.

Ensayo de viabilidad de anexina/PI: Se trataron 1x10<sup>5</sup> células/ml durante 72 horas con un compuesto de prueba y después se tiñeron durante 20 minutos en tampón de unión a anexina (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) que contenía anexina V-FITC y yoduro de propidio (Leinco Technologies, Fenton, MO) según las instrucciones del protocolo del fabricante. Las células vivas y apoptóticas se midieron mediante el uso del citómetro de flujo Gallios™ y se analizaron en el software Kaluza (Beckman Coulter, Pasadena, CA).

Cultivo a largo plazo de células de AML primarias: se cultivaron células de AML humanas primarias en placas recubiertas con colágeno en StemSpan SFEM II (StemCell) complementado con un cóctel de citocinas (Tabla 1) y se dosificaron con vehículo (DMSO) o HOSU-3. Después de 7 días, se midió el número total de células mediante el uso de un contador de células automatizado Countess II (Thermo Fisher). El cóctel de citocinas contenía las siguientes citocinas: (a) Flt3-L, SCF, GM-CSF, IL-3, G-CSF y TPO cada uno a una concentración de 20 ng/μl; y (b) EPO a una concentración de 10 ng/μl. Las citocinas se obtuvieron de Peprotech.

Actividad biológica. Cpd3 demostró actividad inhibitoria de DHODH mediante el uso de un ensayo de inhibición enzimática sin células descrito anteriormente en la presente descripción (Tabla 4). Los compuestos sintetizados estaban en forma de ácido libre, que exhibe buena solubilidad en DMSO, pero son menos adecuados para estudios *in vivo*.

Tabla 4.

Inhibición de DHODH		
Compuesto*	% Inhibición	IC <sub>50</sub> , μM
Cpd3	97	0,043 (0,039 - 0,047)
Cpd5	95	0,099 (0,092 - 0,11)
Cpd6	99	0,076 (0,07 - 0,083)
Cpd17	8	ND*

\* La ID de compuesto para los compuestos representativos de la divulgación corresponde a la usada en las Tablas 1-3 anteriores.

Los ensayos de proliferación celular se llevaron a cabo mediante el uso del ensayo con MTS descrito en la presente descripción mediante el uso de cinco líneas celulares de AML (es decir, MOLM13, MV4-11, THP1, HL-60 y OCI-AML3) con fondos genéticos variados. Los ensayos se llevaron a cabo de forma enmascarada. Los datos de ocho de los compuestos representativos se muestran en la Tabla 5, y los datos muestran la detención del crecimiento en líneas celulares de AML a concentraciones micromolares (IC<sub>50</sub> en el intervalo de 0,28 a 21,4 μM). Los estudios con uno de los compuestos representativos, Cpd3, demostraron la capacidad de inducir la detención del crecimiento a concentraciones micromolares bajas (IC<sub>50</sub> en el intervalo de 0,28 a 1,10 μM) similar al tratamiento con un compuesto de referencia, brequinar (BQR). Se preparó una forma de sal de sodio de Cpd3 y se comparó con la forma de ácido libre, así como también con el brequinar BQR disponible comercialmente, y fue igualmente citotóxica contra líneas

celulares de AML.

Tabla 5.

		IC <sub>50</sub> (μM) a las 96 horas				
	Compuesto*	MOLM-13	MV4-11	THP1	HL-60	OCI-AML3
5	Cpd3	0,4	0,67	1,1	0,28	0,61
	Cpd4	5,38	13,1	17,82	5,94	6,19
10	Cpd5	3,02	6,96	7,84	20,9	3,37
	Cpd6	6,91	6,48	10,39	3	6,25
	Cpd8	6,76	7,54	11,56	3,57	4,99
	Cpd9	6,98	8,17	13,45	3,3	3,58
15	Cpd14	8,63	13,99	21,4	9,48	11,2
	Cpd16	3,42	6,23	6,7	1,69	2,9
	Cpd18	6,76	6,86	9,34	2,4	4,01
20	BQR.Na	0,48	0,49	1	0,23	0,4
	ATRA	3,06	No determinado	No determinado	No determinado	0,09

\* La ID de compuesto para los compuestos representativos de la divulgación corresponde a la usada en las Tablas 1-3 anteriores. "BQR.Na" indica la sal de sodio de brequinar. "ATRA" indica ácido todo-trans-retinoico (es decir, tretinoína).

Se llevaron a cabo ensayos de proliferación celular adicionales mediante el uso del ensayo con MTS descrito en la presente descripción mediante el uso de la línea celular OCI-AML3. Los ensayos se llevaron a cabo de forma enmascarada. Los datos de compuestos representativos adicionales se muestran en la Tabla 6, y los datos muestran la detención del crecimiento en esta línea celular a concentraciones nanomolares.

Tabla 6.

Compuesto*	IC <sub>50</sub> (nM) a las 96 horas en la línea celular OCI-AML-3
Brequinar	314,45
Cpd3	321,175
Cpd22	154,7
Cpd23	90,55
Cpd24	49,45
Cpd25	67,64
Cpd26	89,27
Cpd27	636,6
Cpd28	20,94
Cpd29	72,86
Cpd30	76,12
Cpd31	174,7
Cpd32	50,28
Cpd33	74,62
Cpd35	87,71
Cpd36	330,1
Cpd37	863,8
Cpd38	1060
Cpd39	96,39

\* La ID de compuesto para los compuestos representativos de la divulgación corresponde a la usada en las Tablas 1-3 anteriores.

Se llevaron a cabo ensayos de proliferación celular adicionales mediante el uso del ensayo con MTS descrito en la presente descripción mediante el uso de la línea celular MV-411. Los ensayos se llevaron a cabo de forma enmascarada. Los datos de compuestos representativos adicionales se muestran en la Tabla 7, y los datos muestran la detención del crecimiento en esta línea celular a concentraciones nanomolares.

Tabla 7.

Compuesto*	IC <sub>50</sub> (nM) a las 96 horas en la línea celular MV-411
Cpd3	~500 nM
Cpd20	690 nM
Cpd21	60 nM
Cpd22	36 nM
Cpd23	18 nM
Cpd40	67 nM

\* La ID de compuesto para los compuestos representativos de la divulgación corresponde a la usada en las Tablas 1-3 anteriores.

La Figura 1 muestra datos representativos de la proliferación de células MV4-11 en presencia de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar, en presencia de concentraciones variables de uridina mediante el uso de un ensayo de proliferación celular con MTS como se describe a continuación en la presente descripción. Brevemente, las células MV4-11 cultivadas se trataron con Cpd3 o brequinar sódico (BQR) a una dosis baja (0,25 µM) o alta (0,5 µM) en base a la IC<sub>50</sub>, junto con concentraciones crecientes de uridina (0 a 200 µM). El crecimiento celular se determinó a las 96 horas con relación al control de vehículo (DMSO). Los datos muestran que los efectos citotóxicos del tratamiento con brequinar o Cpd3 se revierten mediante el crecimiento en presencia de uridina.

La eficacia de Cpd3 se evaluó en muestras de AML primaria. Debido a la poca viabilidad *in vitro* de las células primarias, estos ensayos se realizaron en presencia de una capa de soporte de células estromales de médula ósea humana (HS5). Las células se trataron con Cpd3 o BQR durante 96 horas, seguido de viabilidad mediante el uso de un ensayo con MTS. Las Figuras 2A-2B muestran datos representativos de la proliferación de células de AML humanas primarias en presencia de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar (BQR), mediante el uso de un ensayo de proliferación celular con MTS como se describe a continuación en la presente descripción. Brevemente, se cultivaron células de AML primarias en presencia de células estromales de médula ósea humana y se trataron con vehículo (DMSO) o dosis variables de Cpd3 o brequinar sódico (BQR) durante 96 horas. El crecimiento celular se determinó a las 96 horas con relación al control de vehículo (DMSO) mediante el uso de un ensayo con MTS (N=6 muestras de AML primaria). La Figura 2A muestra datos de proliferación después del tratamiento con Cpd3. La Figura 2B muestra datos de proliferación después del tratamiento con brequinar. Los datos muestran que Cpd3 disminuye el crecimiento de células de AML primarias de manera comparable al compuesto de referencia. Los valores de IC<sub>50</sub> determinados fueron variables, con una IC<sub>50</sub> de alrededor de 0,2 µM en algunas muestras. Sin embargo, en otras muestras de células primarias una IC<sub>50</sub> no se pudo determinar (Figura 2A).

El ensayo anterior también se llevó a cabo en un modo de ensayo en el que se eliminaron blastos de AML del estroma. Brevemente, para los datos mostrados en las Figuras 2C-2D, se cultivaron células de AML primarias en presencia de células estromales de médula ósea humana y se trataron con vehículo (DMSO) o dosis variables de Cpd3 o brequinar sódico (BQR) durante 96 horas. Después se eliminaron los blastos de AML del estroma a una placa nueva y se determinó el crecimiento celular en el estroma restante con relación al control de vehículo (DMSO) mediante el uso de un ensayo con MTS (N=6 muestras estromales de HS5 primarias). La Figura 2C muestra datos de proliferación después del tratamiento con Cpd3. La Figura 2D muestra datos de proliferación después del tratamiento con brequinar. Los datos muestran que Cpd3 disminuye el crecimiento de células de AML primarias de manera comparable al compuesto de referencia, brequinar. Se llevó a cabo un análisis adicional del efecto de Cpd3 en células de AML humanas primarias en blastos de AML humanos en proliferación cultivados en placas recubiertas con colágeno en presencia de citocinas de soporte durante 1 semana mediante el uso del método de cultivo a largo plazo de AML primaria descrito anteriormente. Los datos se muestran en la Figura 2E mediante el uso de tres muestras clínicas de pacientes diferentes.

De acuerdo con esta disminución del crecimiento celular en los ensayos con MTS, Cpd3 media la disminución del crecimiento en los ensayos de unidades formadoras de colonias (CFU) en Methocult mediante el uso de células de AML primarias (Figuras 3A-3B). Las Figuras 3A-3B muestran datos representativos de la formación de colonias de células de AML humanas primarias en presencia de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar o tratamiento con vehículo mediante el uso de métodos como se describe a continuación en la presente descripción. Brevemente, las células de AML primarias se trataron con vehículo (DMSO), Cpd3 (1 µM) o brequinar sódico (BQR, 1 µM) y se sembraron en medio Methocult durante 14 días. Los resultados se

representan como el número total de colonias por cada condición. Los datos (N=7) obtenidos mediante el uso de células de AML con factor de unión central (CBF) se muestran en la Figura 3A. Los datos (N=7) obtenidos mediante el uso de células de AML sin CBF se muestran en la Figura 3B. Se muestran líneas que conectan datos de la misma muestra de paciente para indicar la tendencia dentro de una muestra particular. Los datos muestran que Cpd3 disminuye el crecimiento de células de AML primarias de manera comparable al compuesto de referencia.

Trabajos previos con inhibidores de DHODH han demostrado que los efectos de diferenciación son específicos de su papel en la síntesis de pirimidinas al recuperarse la diferenciación con uridina exógena. Se llevó a cabo un ensayo colorimétrico de proliferación (MTS) basado en tetrazolio en células de AML en presencia de Cpd3 0,25  $\mu\text{M}$  y 0,5  $\mu\text{M}$  o un compuesto de referencia, brequinar (BQR) en presencia de concentraciones crecientes de uridina mediante el uso de células de AML con o sin factor de unión central (CBF). Las Figuras 3A-3B muestran datos representativos de la formación de colonias de células de AML humanas primarias en presencia de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar o tratamiento con vehículo mediante el uso de métodos como se describe a continuación en la presente descripción. Brevemente, las células de AML primarias se trataron con vehículo (DMSO), Cpd3 (1  $\mu\text{M}$ ) o brequinar sódico (BQR, 1  $\mu\text{M}$ ) y se sembraron en medio Methocult durante 14 días. Los resultados se representan como el número total de colonias por cada condición. Los datos (N=7) obtenidos mediante el uso de células de AML con factor de unión central (CBF) se muestran en la Figura 3A. Los datos (N=7) obtenidos mediante el uso de células de AML sin CBF se muestran en la Figura 3B. Se muestran líneas que conectan datos de la misma muestra de paciente para indicar la tendencia dentro de una muestra particular. Los datos muestran que Cpd3 disminuye el crecimiento de células de AML primarias de manera comparable al compuesto de referencia. Además, los datos muestran que la uridina es capaz de revertir los efectos de Cpd3 y, curiosamente, la cantidad de uridina necesaria para revertir los efectos de Cpd3 es mayor que la necesaria para revertir los de BQR. Sin desear quedar ligado a una teoría particular, los datos sugieren que Cpd3 es un inhibidor aún más potente de la vía de síntesis de pirimidina que BQR en vista de las mayores concentraciones de uridina necesarias para revertir los efectos de Cpd3 en las células.

Las células de AML primarias después del tratamiento con Cpd3 se analizaron mediante tinción de Wright-Giemsa. Las Figuras 4A-4C muestran micrografías representativas de células de AML humanas primarias tratadas con un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar o tratamiento con vehículo mediante el uso de métodos como se describe a continuación en la presente descripción. Brevemente, las células de AML primarias se trataron con vehículo (DMSO), Cpd3 (1  $\mu\text{M}$ ) o brequinar (BQR, 1  $\mu\text{M}$ ) y se sembraron en medio semisólido a base de metilcelulosa durante 14 días. Las células se recuperaron de la metilcelulosa y se inmovilizaron en portaobjetos de vidrio y se tificaron con una tinción de Wright-Giemsa (las células mieloides más diferenciadas se indican con las flechas rojas). Las imágenes se muestran para el tratamiento con vehículo (Figura 4A); tratamiento con Cpd3 (Figura 4B); y tratamiento con brequinar (Figura 4C). Las células de AML humanas primarias provienen de una muestra de paciente representativa. Los datos muestran que Cpd3 induce la diferenciación en células de AML humanas primarias. Es decir, Cpd3 induce los cambios morfológicos típicos asociados con la diferenciación temprana de neutrófilos (núcleo característico multilobulado o con forma de frijol; Figura 4B).

Las Figuras 5A-5E muestran datos de citometría de flujo representativos de la inducción de células positivas para CD11b y CD14 en células de AML humanas primarias después del tratamiento con vehículo, el tratamiento con un compuesto divulgado representativo, Cpd3, o el tratamiento con un compuesto de referencia, brequinar (indicado como "BQR" en las figuras) mediante el uso de métodos como se describe a continuación en la presente descripción. Brevemente, las células de AML primarias se trataron con vehículo (DMSO), Cpd3 (1  $\mu\text{M}$ ) o brequinar (BQR, 1  $\mu\text{M}$ ) y se sembraron en metilcelulosa durante 14 días. Las células se recuperaron de la metilcelulosa y se caracterizaron mediante citometría de flujo (clasificación de células mieloides positivas para CD34/CD33 y tinción para CD11b y CD14). Las Figuras 5A-5C muestran el porcentaje de células positivas para CD11b y CD14 dentro de la población de positivas para CD33/CD34 vivas para una muestra de "respondedor" representativa. Las Figuras 5D y 5E muestran datos colectivos de ocho muestras de AML primaria. La Figura 5D muestra cuatro muestras que exhibieron un aumento en CD11b/CD14. La Figura 5E muestra cuatro muestras que exhibieron una disminución en CD11b/CD14. Se muestran líneas que conectan datos de la misma muestra de paciente para indicar la tendencia dentro de una muestra particular. Los datos muestran que Cpd3 induce CD11b y CD14 en células de AML humanas primarias.

Las Figuras 6A-6F muestran datos representativos y análisis del efecto de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, sobre la inhibición de MDM2. Las Figuras 6A-6C muestran inmunotransferencias representativas de células después del tratamiento con vehículo, el tratamiento con un compuesto divulgado representativo, Cpd3, o el tratamiento con un compuesto de referencia, brequinar (indicado como "BQR" en las figuras) mediante el uso de métodos como se describió anteriormente en la presente descripción. Brevemente, las líneas celulares de AML se trataron con vehículo, Cpd3 1  $\mu\text{M}$  o BQR 1  $\mu\text{M}$  durante 24 horas. Se prepararon lisados y se realizaron inmunotransferencias para MDM2, p53, p- $\gamma\text{H2AX}$ , p21 y GAPDH usados como controles de carga. La Figura 6A muestra datos de inmunotransferencia obtenidos con lisados celulares de la línea celular MOLM13 y las transferencias se analizaron con anticuerpos contra MDM2, p53, p- $\gamma\text{H2AX}$ , p21 o GAPDH, como se indica. La Figura 6B muestra datos de inmunotransferencia obtenidos como en la Figura 6A con lisados de células MV4-11, y la Figura 6C muestra datos obtenidos como en la Figura 6A con lisados de células OCI-AML3. En conjunto, estos datos muestran que Cpd3 induce la vía de señalización de p53 y daño al ADN. Es decir, Cpd3 promueve una respuesta de p53 evidente tanto por la regulación positiva de la diana p21 aguas abajo, como por la inducción compensatoria de MDM2. Sin desear

quedar ligado a una teoría particular, se cree que los efectos observados en los estudios de inmunotransferencia se deben a la inducción de la diferenciación mediante el tratamiento con Cpd3, lo que en consecuencia sugiere tratamientos clínicos viables mediante el uso de una terapia combinada con inhibidores de esta vía tales como AMG-232 que actualmente se encuentra en investigación. Estos datos preliminares validan que Cpd3 es un potente inhibidor de DHODH en la AML, y se justifica un mayor desarrollo preclínico de Cpd3.

Las Figuras 6D-6F muestran un análisis de sinergia formal después del tratamiento de diferentes líneas celulares (como se indica a continuación) con un compuesto divulgado representativo, Cpd3 (0 – 10  $\mu$ M), en presencia o ausencia de un inhibidor de MDM2, AMG-232 (0 – 10  $\mu$ M). El análisis de sinergia formal se llevó a cabo mediante el uso del programa de análisis Combeneffit (Cambridge Research UK, Cambridge Institute, Universidad de Cambridge, Reino Unido; ver también Di Veroli GY, y otros *Bioinformatics*. 2016; 32:2866-2868). El software de análisis Combeneffit usa los modelos Loewe, Bliss y HSA (agente individual mayor) para generar análisis de superficie con significación estadística y métricas/puntuaciones globales. Los datos mostrados para las líneas celulares en las Figuras 6D-6F se obtuvieron mediante el uso del análisis BLISS. La Figura 6D muestra un análisis de sinergia formal después del tratamiento de células de AML MOLM13 con Cpd3 (0 – 10  $\mu$ M), en presencia o ausencia de un inhibidor de MDM2, AMG-232 (0 – 10  $\mu$ M). La Figura 6E muestra un análisis de sinergia formal después del tratamiento de células de AML MV4-11 con Cpd3 (0 – 10  $\mu$ M), en presencia o ausencia de un inhibidor de MDM2, AMG-232 (0 – 10  $\mu$ M). La Figura 6F muestra el análisis de sinergia formal después del tratamiento de células de AML OCI-AML3 con Cpd3 (0 – 10  $\mu$ M), en presencia o ausencia de un inhibidor de MDM2, AMG-232 (0 – 10  $\mu$ M). Los datos de las Figuras 6D-6F muestran que debido a la inducción de MDM2, el tratamiento combinado con el inhibidor de MDM2 AMG-232 da como resultado la destrucción de células sinérgica en líneas celulares de AML.

Las Figuras 7A-7I muestran datos de proliferación celular representativos para células T normales después del tratamiento con vehículo o un compuesto divulgado representativo, Cpd3 en presencia o ausencia de estimulación de CD3/CD28 mediante el uso de un ensayo de citometría de flujo de proliferación con CFSE como se describe a continuación en la presente descripción. Brevemente, se aislaron células T de donantes sanos normales, se etiquetaron con CFSE y después se dejaron sin estimular o se coestimularon con CD3/CD28 en presencia de vehículo o Cpd3 (dosis de 0,3 y 1  $\mu$ M) durante 72 horas. La proliferación se determinó mediante dilución de CFSE en células T CD4 y CD8. Los datos mostrados en las Figuras 7A-7H se obtuvieron de un donante normal representativo. La Figura 7A muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD4 sin coestimulación ni tratamiento con Cpd3. La Figura 7B muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD4 con coestimulación y tratamiento con vehículo. La Figura 7C muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD4 con coestimulación y tratamiento con Cpd3 (0,3  $\mu$ M). La Figura 7D muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD4 con coestimulación y tratamiento con Cpd3 (1  $\mu$ M). La Figura 7E muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD8 sin coestimulación ni tratamiento con Cpd3. La Figura 7F muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD8 con coestimulación y tratamiento con vehículo. La Figura 7G muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD8 con coestimulación y tratamiento con Cpd3 (0,3  $\mu$ M). La Figura 7H muestra datos de proliferación para células diluidas en células CD8 con coestimulación y tratamiento con Cpd3 (1  $\mu$ M). Los datos mostraron que Cpd3 inhibe la proliferación de células T. La Figura 7I muestra una representación gráfica de los datos en las Figuras 7A-7H en base a un total de N=3 donantes normales. Los datos muestran que Cpd3 inhibe la proliferación de células T.

Los datos de las Figuras 7A-7I muestran que Cpd3 inhibe la proliferación de células T. Por lo tanto, Cpd3 demuestra propiedades novedosas que hasta ahora no se habían mostrado para un inhibidor de DHODH. Es decir, los compuestos divulgados parecen ser exclusivamente capaces de: 1) inducir la diferenciación de células mieloides; y 2) suprimir la proliferación de células T. Los compuestos divulgados parecen ser superiores a los agentes que pueden tener solo una de estas propiedades, es decir, diferenciar las células de AML o suprimir la proliferación de células T. Se debe señalar que la inducción de la diferenciación de células mieloides es una característica necesaria para el tratamiento de AML y que la supresión de la proliferación de células T es una característica necesaria para la prevención de GVHD y, por tanto, para un trasplante de médula ósea exitoso.

Aunque el compuesto representativo probado, Cpd3, inhibe la proliferación de células T, se descubrió sorprendentemente que el compuesto sí afecta la función de las células NK. La Figura 8 muestra datos representativos del efecto de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, sobre la función de las células NK. Brevemente, se llevó a cabo un ensayo de toxicidad celular dependiente de anticuerpos de liberación de cromo ( $Cr^{51}$ ) con células MV4-11 (diana) y células NK de donante normal (efectoras; N=2). Las células MV4-11 etiquetadas con  $Cr^{51}$  solas, células NK solas o ambas se trataron con vehículo o Cpd3 1  $\mu$ M durante 1 hora, seguido de incubación junto con el anticuerpo dirigido a CD33 (BI33; BI836858), anticuerpo de control no dirigido (BI47; BI836847) o sin anticuerpo (Sin Ab). La liberación de  $Cr^{51}$  se midió después de 4 horas de incubación para determinar la toxicidad relativa. Los datos muestran que el compuesto divulgado representativo, Cpd3, no afecta la función de las células NK.

En particular, los efectos *in vivo* de Cpd3 sobre el repertorio inmunológico son importantes en vista de informes previos que describen que los inhibidores de DHODH tienen diversos efectos sobre la función inmunológica innata y celular. Las Figuras 9A-9B muestran datos representativos de la proliferación de células de AML murinas en presencia de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, en comparación con un compuesto de referencia, brequinar (indicado como "BQR" en la figura). Los datos muestran que Cpd3 es muy eficaz en células leucémicas murinas *ex vivo*, incluso

una variación logarítmica más potente que BQR (Figuras 9A-9B). Brevemente, se aislaron células de médula ósea de ratones Tet2-KO/Flt3-ITD leucémicos (Figura 9A; N=7) o ratones IDH2-R140Q/Flt3-ITD leucémicos (Figura 9B; N=3) se trataron *ex vivo* con Cpd3 o BQR (intervalo de dosis 0 – 10  $\mu\text{M}$ ). El crecimiento celular se determinó a las 96 horas con relación al control de vehículo (DMSO) mediante el uso de un ensayo de proliferación celular con MTS como se describe a continuación en la presente descripción. Los datos muestran que Cpd3 es un inhibidor más potente de la proliferación de células de AML murinas que el compuesto de referencia, brequinar.

Las Figuras 17A-17B muestran datos representativos del efecto de compuestos representativos probados mediante el uso de un ensayo de viabilidad celular de anexina/PI llevado a cabo como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. La Figura 17A muestra el por ciento de células totales, como se indica, que están vivas (Anexina V/PI negativas) o apoptóticas/muertas (Anexina V/PI positivas) después de un tratamiento de 72 horas con los compuestos representativos indicados a una concentración de 50, 100 y 500 nM, como se indica, para Cpd22-Cpd29. (mediante el uso de la ID de compuesto como se describe a continuación en la presente descripción en los Ejemplos). Se muestra la viabilidad con los tratamientos con vehículo, brequinar y Cpd3 a modo de comparación. La Figura 17B es como la Figura 17A excepto que los compuestos de prueba son Cpd30-Cpd39 como se indica. Los datos muestran que los compuestos divulgados son al menos tan potentes, y en la mayoría de los casos significativamente más potentes, que el compuesto de comparación, brequinar.

Las Figuras 18A-18B muestran inmunotransferencias representativas de células OCI-AML3 después del tratamiento con un compuesto divulgado representativo. Brevemente, las líneas celulares OCI-AML se trataron con vehículo (indicado como "DMSO" en la figura), 1  $\mu\text{M}$  de brequinar (indicado como "BRQ" en la figura) o 50 nM de un compuesto divulgado (como se indica mediante el uso de la ID de compuesto descrita en la presente descripción a continuación en los Ejemplos). El tratamiento indicado fue durante 24 horas. Se prepararon lisados y se realizaron inmunotransferencias para MDM4, p53, p- $\gamma\text{H2AX}$  y p21, como se indica, y se usó GAPDH como control de aplicación. La Figura 18A muestra datos de inmunotransferencia obtenidos con lisados celulares obtenidos para el tratamiento con Cpd22-Cpd29 en comparación con el tratamiento con brequinar o vehículo. La Figura 18B muestra datos de inmunotransferencia obtenidos con lisados celulares obtenidos para el tratamiento con Cpd30-Cpd39 en comparación con el tratamiento con brequinar o vehículo. En conjunto, estos datos muestran que los compuestos divulgados representativos inducen la vía de señalización de p53 y daño al ADN.

La Figura 19 muestra inmunotransferencias representativas de células OCI-AML3 después del tratamiento con un compuesto divulgado representativo. Brevemente, se trataron líneas celulares OCI-AML con vehículo (indicado como "DMSO" en la figura), 1  $\mu\text{M}$  de AMG-22 (compuesto de control que es un inhibidor de MDM2), o 50 nM de un compuesto divulgado (como se indica mediante el uso de la ID de compuesto descrita a continuación en la presente descripción en los Ejemplos). El tratamiento indicado fue durante 24 horas. Se prepararon lisados y se realizaron inmunotransferencias para p53 y p- $\gamma\text{H2AX}$ , y se usó GAPDH como control de aplicación. En conjunto, estos datos muestran que los compuestos divulgados representativos inducen la vía de señalización de p53 y daño al ADN.

Un compuesto divulgado representativo, Cpd3, se sometió a tamizaje para detectar una posible interacción de unión no covalente con cinasas mediante el tamizaje de un panel completo en la plataforma DiscoverX KINOMEscan® (Eurofins DiscoverX Corporation, Fremont, CA 94538; por ejemplo, ver también Herman, S.E.M., y otros, Clin Cancer Res; 23(11) 1 de junio de 2017). El panel permite el tamizaje contra ensayos de más de 480 cinasas, que incluyen cinasas mutantes, lipídicas, atípicas y patógenas clínicamente relevantes. El sistema de tamizaje proporciona datos de afinidad termodinámica (a diferencia de las  $\text{IC}_{50}$ ) y permite la detección de múltiples tipos de inhibidores, que incluyen de tipo I, tipo II y alostéricos. Cpd3 se sometió a tamizaje a concentraciones de 1  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$ , y los datos mostraron que Cpd3 exhibió un perfil limpio a concentraciones de hasta 10  $\mu\text{M}$  (es decir, sin interacciones evidentes con las dianas de tamizaje). Es notable que el límite superior probado en este tamizaje es al menos 10 veces mayor que la  $\text{IC}_{50}$  *in vitro* observada para la actividad en los ensayos analizados anteriormente.

### Ejemplo 3: Estudio farmacocinético de un compuesto divulgado representativo

Materiales del ensayo LC-MS/MS: El acetonitrilo y el metanol eran de grado LC-MS (Fisher Scientific (Fair Lawn, Nueva Jersey, EE. UU.). Otros productos químicos fueron los siguientes: ácido fórmico (98 %, v/v en agua; Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ, EE. UU.); acetato de amonio (Sigma Aldrich Inc.); agua: DDH<sub>2</sub>O obtenida de un sistema de agua Millipore; y brequinar se obtuvo de Sigma. (>99 % de pureza). Solvente A: ácido fórmico al 0,1 % en agua. Solvente B: ácido fórmico al 0,1 % en metanol y acetonitrilo. La solución de precipitación de estándar interno ("IS") era de 150 ng/ml de estándares internos en acetonitrilo:agua (3:1, v/v).

Preparación de las muestras: A 10  $\mu\text{l}$  de muestra de plasma se añadieron 100  $\mu\text{l}$  de solución IS de trabajo y 20  $\mu\text{l}$  de MeOH. Después, las muestras se agitaron por vórtice durante 30 segundos, seguido de centrifugación (centrífuga Eppendorf 5415 R) a 10 000 rpm durante 8 minutos a 4 °C. El sobrenadante de cada muestra se transfirió a un vial de muestreador automático y se selló con una tapa de goma/teflón. El volumen de muestra que se inyectó en HPLC fue de 5  $\mu\text{l}$ . Las muestras de calibraciones se prepararon a una concentración de compuesto de prueba de 1000, 500, 250, 100, 50, 10, 5 ng/ml en plasma de ratón. Las muestras de control de calidad fueron las siguientes: QC1= 750 ng/ml, OC2= 75 ng/ml, QC3= 25 ng/ml, LLOQ= 5 ng/ml.

Parámetros de HPLC: Columna Accucore Vanquish C18 (100 × 2,1 mm, dp=1,5 µm) usada en un sistema Vanquish UHPLC, mediante el uso de una precolumna XBridge®BEH C18 de 5 µm. Fase móvil: gradiente como se proporciona a continuación en la Tabla 8 a continuación. Temperatura de la columna: 40 °C ± 5 °C; Temperatura del muestreador automático: 10 °C ± 5 °C. Régimen de flujo: 0,4 ml/min; Tiempo de ejecución: 5,0 min.

Tabla 8.

Tiempo (min)	Régimen de flujo (ml/min)	A%	B%	Curva
0,0	0,4	90	10	6
0,5	0,4	90	10	6
3,0	0,4	5	95	6
4,0	0,4	5	95	6
4,1	0,4	90	10	6

Espectrometría de masas en tándem: Los parámetros del espectrómetro de masas se proporcionan en la Tabla 9 a continuación. El espectrómetro de masas usado fue un TSQ Quantiva (Thermo Fisher Scientific).

Tabla 9.

Compuesto	Hora de inicio (min)	Hora de terminación (min)	Polaridad	Precursor (m/z)	Producto (m/z)	Energía de colisión (V)	Lente RF (V)
Cpd3	2,6	4,9	Positivo	388,14	331	37,354	130
Berquinar	2,4	4,9	Positivo	376,13	332	33,562	151

Resultados: Como se analizó anteriormente, los compuestos divulgados sintetizados estaban en forma de ácido libre, que exhibe buena solubilidad en DMSO, pero son menos adecuados para estudios *in vivo*. Por tanto, se preparó una forma de sal de un compuesto representativo, específicamente, un derivado de sal de sodio de Cpd3 como se describió anteriormente en la presente descripción.

La Figura 10 muestra datos farmacocinéticos obtenidos después de la administración de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, por diferentes vías de administración. Brevemente, a ratones B6 de tipo salvaje se les inyectó una dosis única (10 mg/kg) de Cpd3 por tres vías de inyección diferentes: sonda oral (VO), intravenosa (IV) e intraperitoneal (IP) (N=4 por vía). El vehículo usado fue etanol al 15 %, polietilenglicol (PEG) al 30 %, y se usó este mismo vehículo para cada vía de suministro. Cpd3 se preparó en una concentración de 2,5 mg/ml y se suministró a 10 mg/kg (el volumen suministrado en microlitros era 4 veces el peso del ratón en gramos). Se tomaron muestras de plasma sanguíneo en el tiempo cero (0) y cinco puntos de tiempo adicionales (15, 30 y 60 minutos, y 2, 6 y 24 horas), y se determinó el nivel de Cpd3 en plasma de ratón mediante ensayo LC-MS/MS como se describió anteriormente. Los datos se usaron para calcular  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $C_{\acute{u}ltima}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC y biodisponibilidad de Cpd3 según corresponda para la vía de administración. Los datos se resumen en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10.

Parámetro	IV	IP	PO
$C_{m\acute{a}x}$ (µg/ml)	36,4 ± 14,3	40,2 ± 9,3	12,2 ± 4,3
$C_{\acute{u}ltima}$ (µg/ml)	0,022 ± 0,016	0,016 ± 0,007	0,31 ± 0,18
$T_{m\acute{a}x}$ (h)		0,31 ± 0,13	0,50
$T_{1/2}$ (h)	2,3 ± 0,19	2,2 ± 0,11	5,6 ± 1,95
AUC <sub>última</sub> (µg · h/ml)	134 ± 217	120 ± 228	425 ± 163
Biodisponibilidad (%)		89	32

Las Figuras 14A-14C muestran datos farmacocinéticos representativos obtenidos después de la administración de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, por medio de dosificación oral a diferentes niveles de dosis llevada a cabo mediante el uso de los métodos descritos a continuación en la presente descripción en los Ejemplos. Brevemente, a ratones B6 de tipo salvaje se les administró una dosis única de Cpd3 mediante sonda oral a concentraciones crecientes (10, 25, 50 y 75 mg/kg). Se tomaron muestras de plasma sanguíneo a los 15, 30 y 60 minutos, y a las 2, 6 y 24 horas. La Figura 14A muestra una curva PK de la concentración de Cpd3 durante 24 horas con los diferentes niveles de dosis como se indica. La Figura 14B muestra una vista ampliada de la curva PK de la concentración de Cpd3 durante 6 horas con los diferentes niveles de dosis como se indica. La Figura 14C muestra un gráfico de AUC<sub>0-24</sub> determinado a partir de los datos en las Figuras 14A-14B. Los datos muestran una relación lineal entre dosis y exposición. Los datos se resumen en la Tabla 11 a continuación.

Tabla 11.

Parámetro	Dosis de Cpd3 (mg/kg)			
	10	25	50	75
$T_{1/2}$	3,4 ± 0,3	6,05 ± 1,97	3,23 ± 0,77	2,76 ± 0,3
$T_{máx}$	0,83 ± 0,29	0,67 ± 0,29	0,67 ± 0,29	0,75 ± 0,35
$C_{máx}$	18,64 ± 0,93	35,94 ± 12,53	93,22 ± 18	115,18 ± 8,99
$AUC_{0-24}$	66,68 ± 6,17	171,01 ± 34,21	479,75 ± 62,1	786,4 ± 39,29
$AUC_{0-6}$	47,02 ± 0,92	100,59 ± 38	333,23 ± 47,11	531,25 ± 103,41

Ejemplo 4: Efecto antitumoral in vivo de un compuesto divulgado representativo.

El efecto de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, sobre el crecimiento tumoral in vivo se evaluó en un estudio de xenoinjerto de MOLM13. Brevemente, a ratones NCG (NOD-*Prkdc<sup>em26Cd52</sup>Il2rg<sup>em26Cd22</sup>NjuCr1*) machos (N=12 por grupo) se les administró una inyección intravenosa de  $1 \times 10^4$  células MOLM-13 que expresan luciferasa. La experiencia previa con este modelo sugiere que es muy agresivo (los ratones tratados con vehículo típicamente alcanzan los criterios de eliminación temprana a los 24-26 días después del injerto). Por lo tanto, 3 días después del injerto (tratamiento del día 0), a los ratones se les inyectó luciferina, se obtuvieron imágenes para determinar la carga de leucemia y se comenzó con la dosificación de Cpd3 (10 mg/kg al día por sonda oral) o control con vehículo (etanol al 15 %, PEG-400 al 30 % en PBS). Los ratones se trataron con dos esquemas de dosificación diferentes: Cpd3 tres días a la semana (lunes, miércoles y viernes) o cinco días a la semana (lunes a viernes). Los ratones con el esquema de lunes, miércoles y viernes recibieron un vehículo los martes y jueves, de modo que todos los ratones recibieron dosis por sonda de manera consistente cinco días a la semana. Además del día 0, los ratones se monitorearon una vez a la semana (días 7 y 14 después del tratamiento) mediante obtención de imágenes en IVIS. Para evaluar la carga tumoral, se inyectó luciferina a los ratones y se obtuvieron imágenes en un generador de imágenes IVIS los días 0, 7 y 14. El mapa de calor (Figura 11A) muestra la cuantificación de la radiancia (p/s/cm<sup>2</sup>/sr), es decir, representativa de la carga tumoral relacionada con el nivel de células MOLM-13 que expresan luciferasa. Los datos de la carga tumoral en el día 7 (Figura 11B) y el día 14 (Figura 11C) se resumen en formato de gráfico de barras. Los resultados muestran que incluso en este modelo muy agresivo de leucemia, Cpd3 es capaz de reducir la carga tumoral en los ratones (determinada por la disminución en la expresión de luciferasa mediante obtención de imágenes en IVIS (ver Figuras 11B y 11C)).

Ejemplo 5: Efecto antitumoral in vivo de un compuesto divulgado representativo.

El efecto de un compuesto divulgado representativo, Cpd3, sobre el crecimiento tumoral in vivo se evaluó en un estudio de xenoinjerto de MOLM13 y se examinó mediante el uso de un régimen de dosificación diaria. Brevemente, a ratones NCG (NOD-*Prkdc<sup>em26Cd52</sup>Il2rg<sup>em26Cd22</sup>NjuCr1*) machos (N=12 por grupo) se les administró una inyección intravenosa de  $1 \times 10^4$  células MOLM-13 que expresan luciferasa. Como se analizó anteriormente, se cree que este modelo es un modelo muy agresivo de crecimiento tumoral (los ratones tratados con vehículo típicamente alcanzan los criterios de eliminación temprana a los 24-26 días después del injerto). Brevemente, a los ratones NCG se les inyectó  $1 \times 10^4$  células MOLM13-luciferasa (N=12 por grupo) y 4 días después del injerto (Día 0) se obtuvieron imágenes y se inscribieron en uno de los tres grupos de tratamiento: Vehículo, Cpd3 a 25 mg/kg (administrado diariamente) o Cpd3 a 50 mg/kg (administrado diariamente). La Figura 15A muestra datos obtenidos con un subconjunto de ratones por grupo (N=3) a los que se inyectó semanalmente (7, 14 y 21 días de tratamiento) luciferina y se obtuvieron imágenes en un generador de imágenes IVIS para determinar la carga tumoral para el vehículo y la dosificación con 50 mg/kg. La escala de colores representa la radiancia (p/s/cm<sup>2</sup>/sr), relacionada con la cantidad de expresión de luciferasa y, por lo tanto, la carga de enfermedad. La Figura 15B muestra datos de supervivencia general para los diferentes grupos de dosificación como se indica. Los datos de supervivencia se calcularon mediante el uso del análisis de Kaplan Meyer (vehículo vs. dosificación de 25 mg/kg con Cpd3 o vehículo vs. dosificación de 50 mg/kg con Cpd3; cada  $p < 0,001$ ). La flecha indica el inicio del tratamiento. Los resultados muestran que incluso en este modelo muy agresivo de leucemia, Cpd3 es capaz de reducir la carga tumoral en los ratones (determinada por la disminución en la expresión de luciferasa mediante la obtención de imágenes en IVIS (ver las Figuras 15A y 15B)). Los datos se resumen en la Tabla 12 a continuación.

Tabla 12.

Grupo	N	Mediana del tiempo de supervivencia (días)
Vehículo	10	19
Cpd3 a 25 mg/kg QD PO	10	24
Cpd3 a 50 mg/kg QD PO	10	27

Ejemplo 6: Efecto antitumoral in vivo de un compuesto divulgado representativo.

Células leucémicas derivadas de un modelo murino espontáneo de AML Idh2/Flt3, según lo informado por Shih y otros (*Cancer Discov.* 7(5):494-505), se injertaron por medio de transferencia adoptiva para generar un modelo agresivo de AML adecuado para probar agentes terapéuticos. Brevemente, ratones de 6-8 semanas de edad que albergan una duplicación en tándem interna heterocigota de tirosina cinasa 3 similar a FMS (Flt3-ITD), una mutación puntual heterocigota de isocitrato deshidrogenasa 2 (Idh2-R140Q) precedida por un codón de PARADA flanqueado por loxP, y recombinasa Cre bajo el promotor de GTPasa 1 similar a dinamina MX (Mx1) se inyectaron con ácido poliinosínico:policitidílico (poli(I:C)) *i.p.*, lo que activa la recombinasa Cre e induce la expresión hematopoyética específica de la mutación Idh2-R140Q. Las células del bazo de estos ratones se recogieron después del desarrollo de AML letal (definida por los criterios de eliminación del estudio), típicamente 8-14 meses después de la inyección de poli(I:C). Se injertaron  $1 \times 10^5$  células del bazo de un único donante leucémico mediante inyección en la vena de la cola en ratones NOD-*Prkdc<sup>em26Cd52</sup>Il2rg<sup>em26Cd22</sup>NjuCrl* con inmunodeficiencia de 6 semanas de edad (NCG; Charles River). Una semana después del injerto, los animales se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento con vehículo (EtOH al 5 %, Kolliphor EL al 10 %, en PBS), enasidenib (100 mg/kg) y HOSU-3 (50 mg/kg) y recibieron dosis diarias por sonda oral. El personal responsable de la monitorización de los animales, la dosificación y las decisiones relativas a la eutanasia desconocían los grupos de tratamiento. La supervivencia se evaluó mediante el uso del análisis de Kaplan-Meier y los valores de p se determinaron mediante el uso de la prueba del orden logarítmico y se ajustaron mediante el uso del método de Holm.

La Figura 16 muestra datos representativos del efecto de un compuesto representativo, Cpd3, sobre la supervivencia mediante el uso del modelo de transferencia adoptiva IDH2-R140Q/Flt3-ITD descrito anteriormente. Los datos de la Figura 16 se resumen con más detalle en la Tabla 13 a continuación. Los datos muestran una mejora significativa en la supervivencia en el grupo de tratamiento con Cpd3 en comparación con los grupos de tratamiento con vehículo y enasidenib.

Tabla 13.

Tratamiento	N	Mediana de la supervivencia (días)
Vehículo	10	31
Enasidenib	10	34
Cpd3	10	42

Ejemplo 7: Inducción de la diferenciación de neutrófilos en células de AML primarias mediante el uso de un compuesto divulgado representativo.

Análisis CyTOF: se trataron células de AML humanas primarias con vehículo (DMSO) o Cpd3 (0,5  $\mu$ M) en presencia de medio complementado con citocinas durante 7 días. Después, las células se incubaron con 5-yodo-2'-desoxiuridina durante 10 minutos a 37 °C y se fijaron con estabilizador proteómico Smart Tube. Se lavaron  $1-2 \times 10^6$  células dos veces con medio de tinción celular (CSM; BSA al 0,5 %, azida sódica al 0,02 % en PBS), se permeabilizaron con saponina fría al 0,01 % en PBS, se añadieron códigos de barras mediante el uso del kit de código de barras Cell-ID 20-Plex Pd (Fluidigm), se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente, se lavaron nuevamente 3x con CSM. Después las células se incubaron con reactivo bloqueador de Fc (10 minutos a temperatura ambiente; RT), después de lo cual se añadió un cóctel de anticuerpos extracelulares (Tabla 14 a continuación) (50 minutos a RT, con agitación). Las células se lavaron con CSM, se fijaron durante 15 minutos (CSM al 10 %, PFA al 1,5 %, en PBS) y se lavaron con CSM. La permeabilización de la membrana se realizó con metanol helado incubado durante 20 minutos a -20 °C, seguido de lavado 1x con PBS y 2x con CSM, e incubación con el cóctel de anticuerpos intracelulares (Tabla 10) (50 minutos a RT, con agitación). Después, las células se enjuagaron 2x en CSM, 1x en PBS y se incubaron en PBS que contenía PFA al 1,5 % e intercalador de iridio 125 nM (pentametilciclopentadienil-Ir(III)-dipiridofenazina) (Fluidigm) a 4 °C. Inmediatamente antes de la adquisición de datos, las células se lavaron una vez con CSM, después se lavaron dos veces en agua MilliQ antes de volver a suspenderlas en agua MilliQ que contenía perlas EQ 1:20 (Fluidigm) y los eventos se recogieron a 200-400 eventos/s en la plataforma Helios (Fluidigm). Después, los datos se normalizaron para corregir las fluctuaciones del instrumento y la pérdida de sensibilidad y se eliminaron los códigos de barras, como lo detallan Finck y otros (*Cytometry A.* 83A:483-494) y Zunder y otros (*Nat Protoc.* 10:316-333), respectivamente. Los archivos FCS se cargaron en Cytobank y se trazó un portal de singletes mediante el uso de la longitud del evento por ADN (intercalador de iridio) para excluir dobletes y restos. Mediante el uso de marcadores extracelulares (que excluyen CD99), se realizó un análisis SPADE (200 nodos, 10 % de muestreo descendente) en eventos de singlete. La anotación de burbujas en el árbol SPADE completo se trazó mediante la evaluación de la expresión de marcadores de superficie celular fenotípicos característicos.

Tabla 14.

Extracelular				Intracelular	
Anticuerpo	Conjugado de metal	Anticuerpo	Conjugado de metal	Anticuerpo	Conjugado de metal
CD235	Y-89	CD45RA	Gd-155	CPARP	Ce-140
CD3	In-113	CD38	Tb-159	H3K27Me3	Pr-141
CD45	In-115	CD14	Gd-160	pAKT	Nd-145
CD41	La-139	CD16	Dy-161	H3K9Ac	Nd-146
CD7	Nd-142	CD11b	Dy-162	Ciclina A	Sm-154
CD71	Nd-143	CD15	Dy-164	Ciclina B1	Gd-156
CD94	Nd-144	CD321	Er-166	PC NA	Gd-157
CD56	Sm-147	CD99	Er-167	Ki67	Gd-158
CD34	Nd-148	CD13	Er-168	H3K4Me3	Dy-163
CD90	Sm-149	CD200	Yb-171	pRb	Ho-165
CD117	Nd-150	CD10	Yb-172	pH2AX	Er-170
CD123	Eu-151	CD19	Yb-173	pS6	Lu-175
CD33p67	Sm-152	CD20	Yb-174	pH3	Yb-176
HLA-DR	Eu-153				

Resultados: La Figura 13 muestra datos representativos relacionados con la inducción de la diferenciación de neutrófilos en células blásticas de AML primarias tratadas con vehículo o Cpd3, como se indica, en presencia de medio complementado con citocinas durante siete días mediante el uso de análisis CyTOF como se describió anteriormente. La Figura 13 muestra árboles SPADE en los que se representan las diferencias en los distintos linajes entre blastos de AML tratados con vehículo y con Cpd3. El tono de los puntos representa el número relativo de eventos en ese grupo (es decir, gris más claro = más eventos) y el tamaño relativo representa la expresión relativa por célula individual (es decir, tamaño más grande = más moléculas por célula). Los datos muestran una inducción significativa de la diferenciación de neutrófilos en células de AML primarias en comparación con las células tratadas con vehículo.

Ejemplo 8: Estudio prospectivo de la eficacia de un compuesto divulgado en un modelo murino de enfermedad crónica de injerto contra huésped (cGVHD).

Para evaluar la eficacia de un compuesto divulgado como intervención terapéutica para cGVHD, se usó un modelo LP/J→C57BL/6 de cGVHD esclerodermatosa, que desarrolla lesiones dérmicas caracterizadas por pérdida de cabello, enrojecimiento, descamación, costras, postura encorvada y piel engrosada (Hamilton B.L. and Parkman R., Transplantation. 1983;36(2):150–155). En este modelo murino, los síntomas se vuelven evidentes entre los días 20 y 25 y alcanzan su punto máximo entre los días 37 y 47 después de HSCT. El tratamiento con un compuesto divulgado, un compuesto de referencia (por ejemplo, ciclosporina) o vehículo puede iniciarse en cohortes aleatorizadas el día 25, después que los signos clínicos iniciales de cGVHD (pérdida de peso, pérdida de cabello, enrojecimiento/descamación de la piel, postura encorvada o inmovilidad) son visibles en la mayoría (60-80 %) de los ratones. Después, los ratones se inspeccionan diariamente para detectar progresión, detención o regresión de lesiones esclerodermatosas, pérdida de cabello, postura encorvada y costras que se observan tanto en el grupo de tratamiento con vehículo como en el de ciclosporina. El desarrollo de cGVHD en este modelo generalmente no se ve limitado de manera eficaz por la terapia con ciclosporina a 10 mg/kg/d, que es inmunosupresora de células T. La histología de lesiones cutáneas representativas se puede obtener el día 60 de ratones para evaluar más a fondo la fibrosis dérmica, la hiperplasia epidérmica, la formación de costras serocelulares, la erosión y la infiltración linfohistiocítica. Se cree que un compuesto divulgado demostrará una limitación eficaz de las lesiones esclerodermatosas, pérdida de cabello, postura encorvada y costras observables mediante inspección visual, y para el día 60 una limitación eficaz de la fibrosis dérmica, la hiperplasia epidérmica, las costras serocelulares, la erosión y la infiltración linfohistiocítica en comparación con grupos de tratamiento con vehículo o con ciclosporina.

Se pueden adquirir ratones adecuados tales como ratones C57BL/6 (H2b) en el Instituto Nacional del Cáncer o en The Jackson Laboratory. LP/J y B10.BR (H2k) se pueden adquirir en The Jackson Laboratory. Los ratones se alojan en una instalación libre de patógenos. Los experimentos con el modelo LP/J→C57BL/6 se realizaron mediante el uso de métodos similares a los descritos previamente (Hamilton B.L. and Parkman R., Transplantation. 1983; 36(2):150–155). Brevemente, los receptores de C57BL/6 se acondicionan con TBI de rayos X de 8,5 Gy el día 0 y reciben  $1 \times 10^7$  células de BM derivadas de LP/J y  $2 \times 10^9$  esplenocitos mediante inyección en la vena de la cola. Los ratones que sobreviven hasta el día 25 comienzan a mostrar cambios clínicos y patológicos consistentes con cGVHD sistémica, que frecuentemente involucran la piel, los pulmones y los riñones y con poca frecuencia involucran infiltración linfohistiocítica de las glándulas hepáticas o salivales, conjuntivitis, uveítis anterior, esofagitis y úlceras corneales. En estudios anteriores, los inventores han descubierto que esta dosis específica de esplenocitos y de irradiación produce un fenotipo de cGVHD, desprovisto de las lesiones gastrointestinales clásicas, atrofia esplénica o diarrea asociada con GVHD aguda (aGVHD). El desarrollo de cGVHD se mide de forma codificada mediante el uso de una versión modificada del sistema de puntuación descrito originalmente por Cooke y otros (ver las Tablas 15A-15G a continuación y Cooke K.R., y otros Blood. 1996;88(8):3230–3239).

## ES 2 994 093 T3

Tabla 15A.

Pelaje	
Puntuación	Descripción
0	Sin pérdida de cabello
1	Cabello encrespado con una pequeña cantidad de pérdida de cabello
2	Pérdida de cabello en una sola área <1 cm <sup>2</sup>
3	Pérdida de cabello en una sola área >1 cm <sup>2</sup>
4	Pérdida completa de cabello o >1 área involucrada

Tabla 15B.

Piel	
Puntuación	Descripción
0	Sin lesiones esclerodermatosas
1	Lesión cutánea roja o irritada
2	Descamación/desprendimiento de la piel en una sola lesión
3	Costras o sangrado en una sola área
4	Costras o sangrado en múltiples áreas

Tabla 15C.

Peso	
Puntuación	Descripción
0	Sin pérdida de peso ni aumento de peso general
1	Pérdida de peso <5 %
2	Pérdida de peso >5 % pero <10 %
3	Pérdida de peso >10 % pero <15 %
4	Pérdida de peso >15 %

Tabla 15D.

Postura	
Puntuación	Descripción
0	Sin defecto postural
1	Postura ligeramente encorvada
2	Postura encorvada moderada
3	Postura muy encorvada

Tabla 15E.

Postura	
Puntuación	Descripción
0	Sin defecto postural
1	Postura ligeramente encorvada
2	Postura encorvada moderada
3	Postura muy encorvada

Tabla 15F.

Movilidad	
Puntuación	Descripción
0	Movilidad total
1	Marcha lenta
2	Marcha lenta, negativa a moverse cuando se le toca
3	Inmovilidad cuando se le toca

Tabla 15G.

Vitalidad	
Puntuación	Descripción
0	Vivo
19	Muerto

Instrucciones: Asignar una puntuación a cada categoría para cada ratón individual. La puntuación total es la suma de todas las puntuaciones individuales. En el caso de un ratón muerto, el total debería ser = 19.

Será evidente para los expertos en la técnica que pueden hacerse varias modificaciones y variaciones en la presente divulgación sin apartarse del alcance o espíritu de la divulgación. Otras modalidades y aspectos de la divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la descripción y la práctica de la divulgación divulgada en la presente descripción. Se pretende que la descripción y los ejemplos se consideren solo  
5 ilustrativos, con un alcance y espíritu verdadero de la divulgación indicados por las siguientes reivindicaciones.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

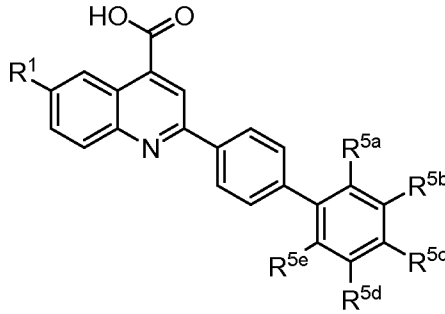
60

65

REIVINDICACIONES

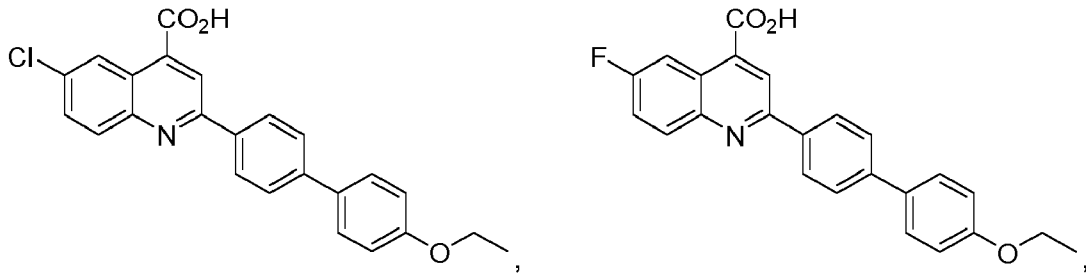
Se reivindica:

- 5 1. Un compuesto que tiene una fórmula representada por una estructura:



- 20 en donde R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, -CF<sub>3</sub> y -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;  
 en donde cada uno de R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> se selecciona independientemente entre -R<sup>20</sup>, hidrógeno y  
 halógeno,  
 en donde R<sup>20</sup> se selecciona entre -alquilamino -C2-C7 y -alcoxi -C2-C7; siempre que uno de R<sup>5b</sup> y R<sup>5c</sup> sea  
 -R<sup>20</sup>; y  
 25 en donde cada uno de R<sup>5a</sup>, R<sup>5d</sup> y R<sup>5e</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es halógeno.  
 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R<sup>1</sup> es fluoro.  
 4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde si R<sup>5b</sup> es R<sup>20</sup>, entonces R<sup>20</sup> es alcoxi C2-C7, y en donde si R<sup>5c</sup>  
 es R<sup>20</sup>, entonces R<sup>20</sup> es alquilamino C2-C7.  
 35 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, presente como:

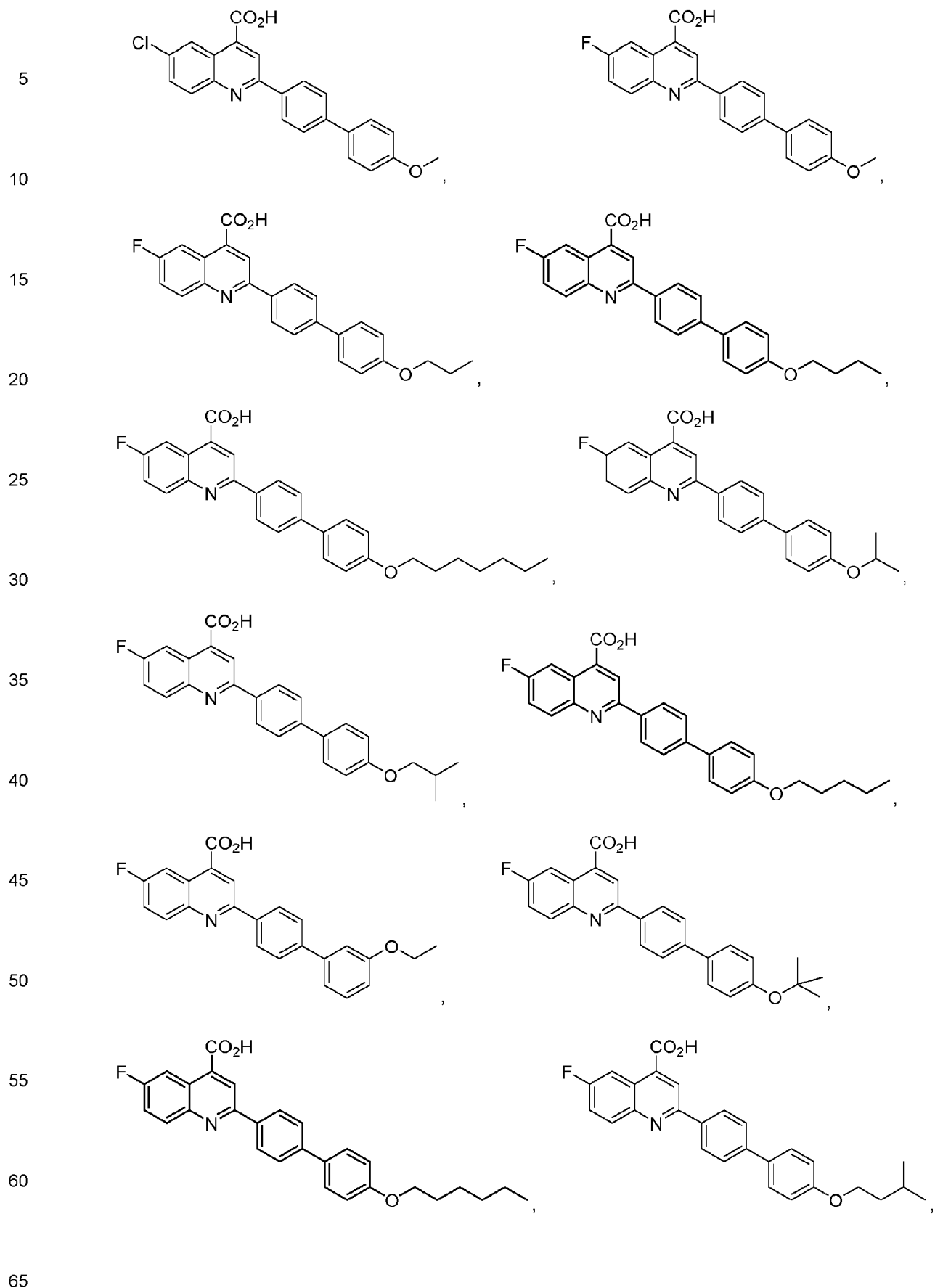


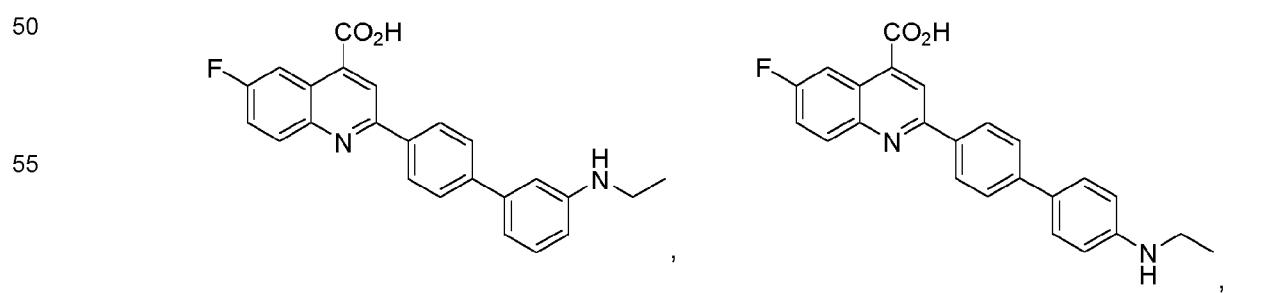
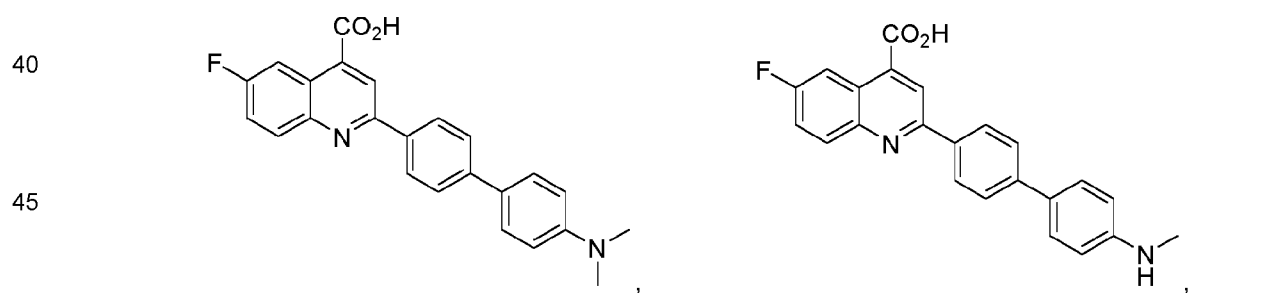
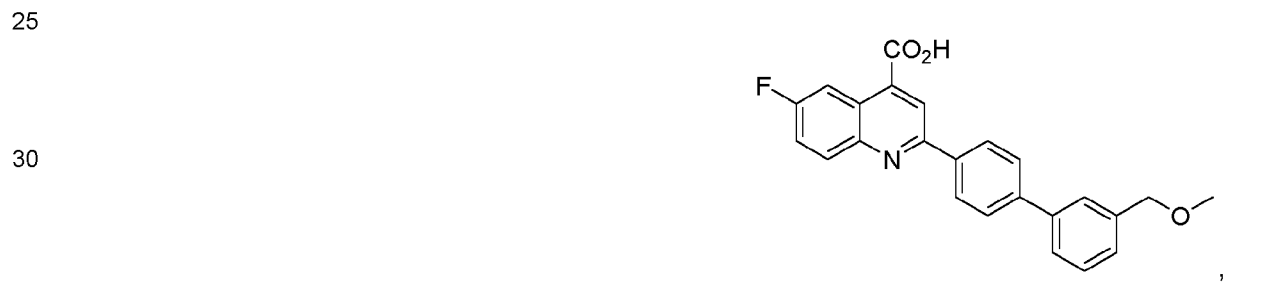
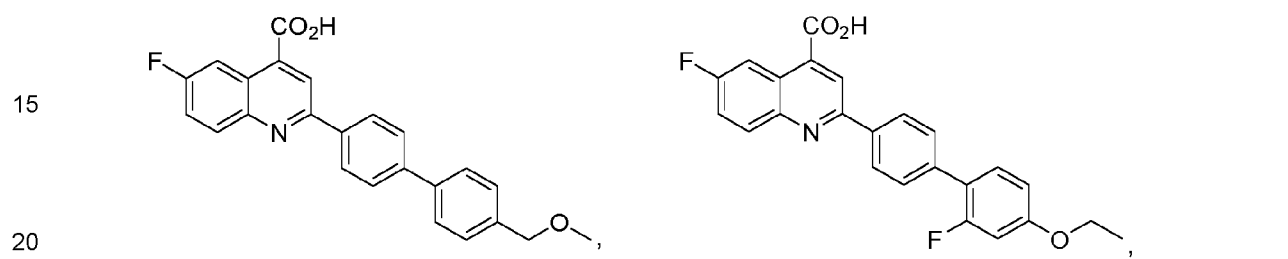
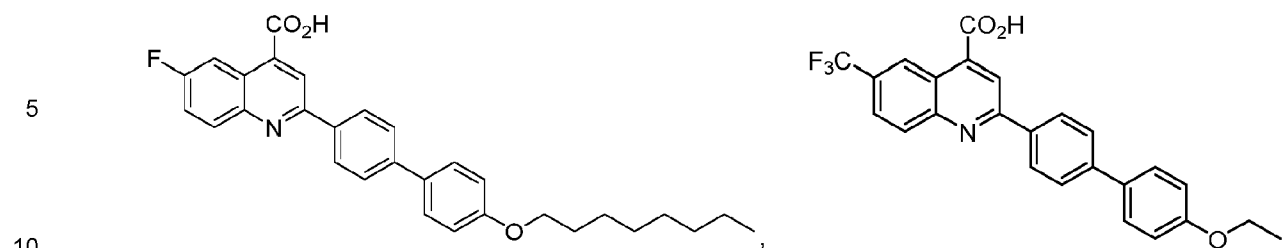
50

55

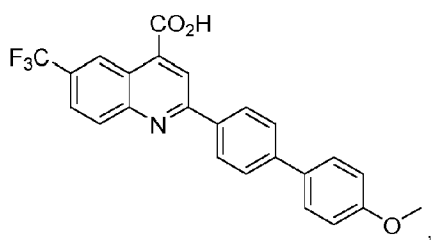
60

65

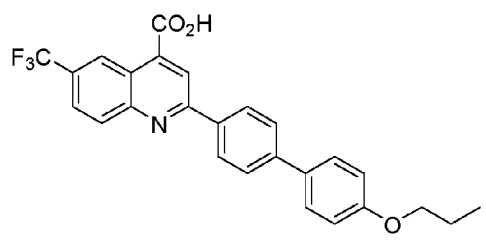
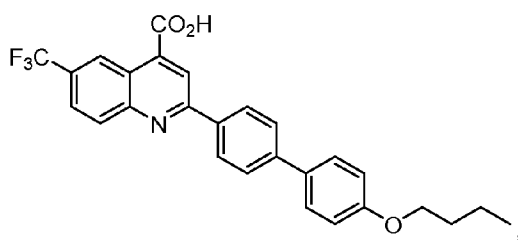




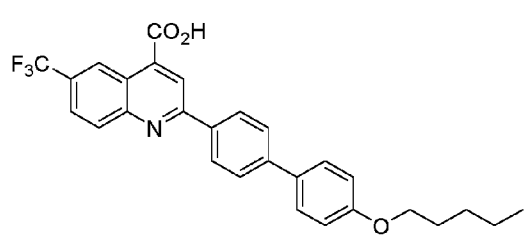
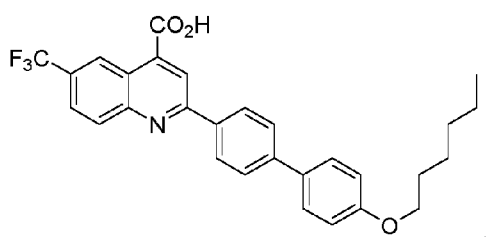
5



10

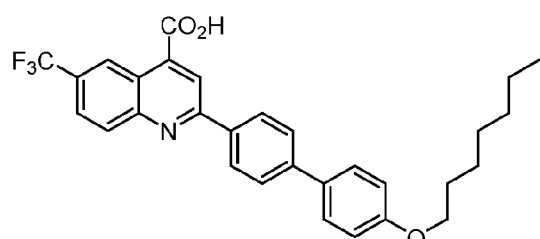


15



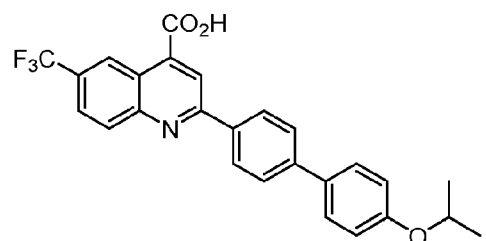
20

25



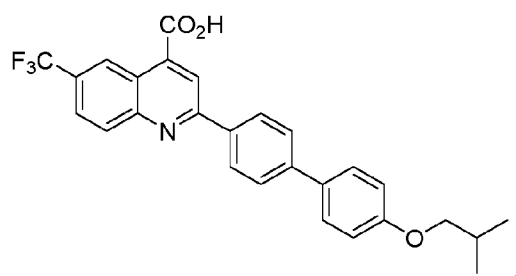
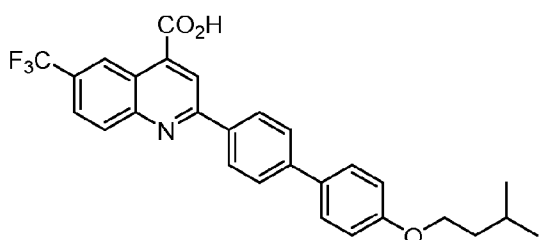
30

35



40

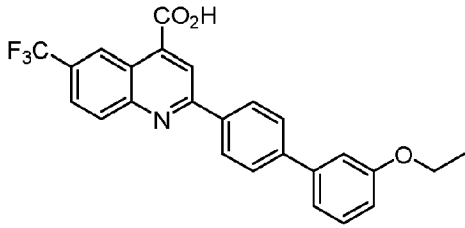
45



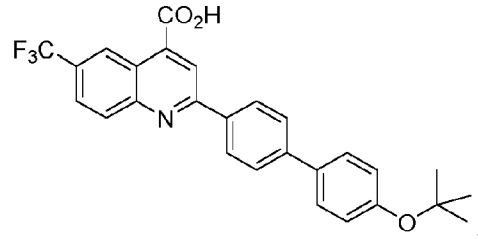
50

55

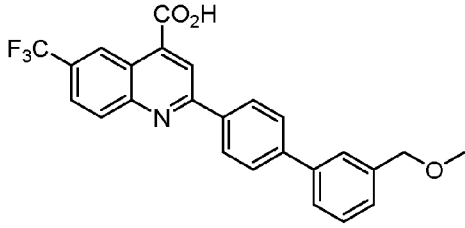
5



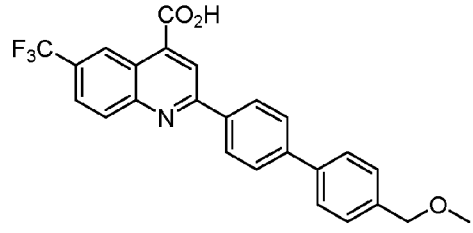
10



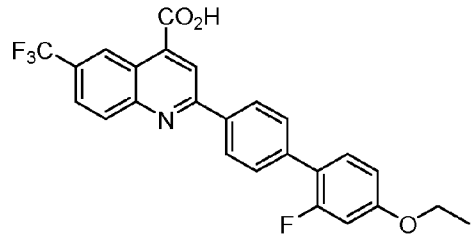
15



20

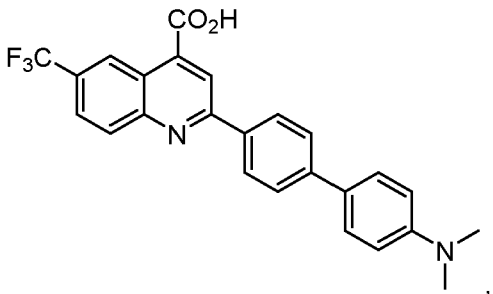


25

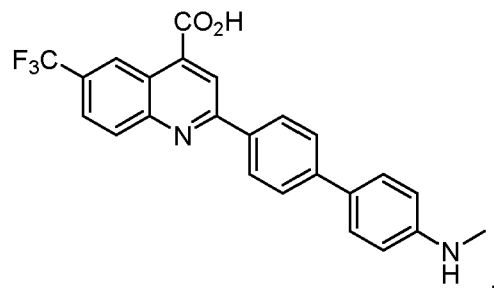


30

35

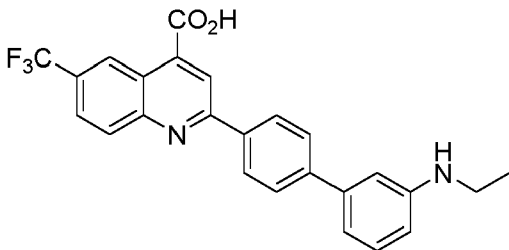


40

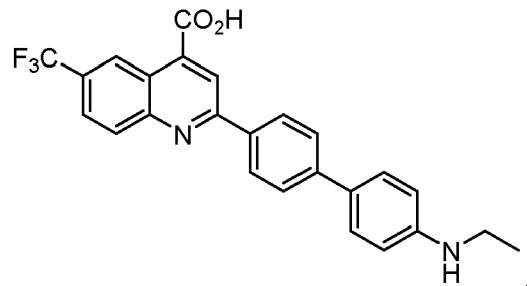


45

50



55



o un subgrupo de estos.

60

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de este que comprende la forma de base conjugada del compuesto y un contraión seleccionado de  $\text{Li}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ , amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio,  $\text{Fe}^{+2}$ ,  $\text{Cu}^{+2}$ ,  $\text{Zn}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Al}^{+3}$ ,  $\text{Fe}^{+3}$  y sus combinaciones.

65

7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso como medicamento en un mamífero.
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica según la reivindicación 7, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada entre asma, COPD, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, contacto dermatitis, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter y uveítis.
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de la actividad de la dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH), en el que el trastorno es un cáncer seleccionado entre cáncer de mama, cáncer renal, cáncer gástrico, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer del tracto genitourinario, cáncer del sistema linfático, cáncer de estómago, cáncer de laringe, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de germen. cáncer de células (testicular y otros subtipos), sarcomas, cáncer de células de Merkel, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, carcinoma de endometrio, cáncer de origen primario desconocido, melanoma maligno, leucemia, linfoma, mieloma, síndrome mielodisplásico, neoplasia mieloproliferativa, síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo mixto, leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoide crónica (CLL), leucemia linfoide aguda (ALL), leucemia de células pilosas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), leucemia linfocítica granular grande (LGL), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de Burkett, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin.
- 20 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento de la psoriasis.
- 25 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD), en el que la GVHD está opcionalmente asociada con un trasplante de órgano. un aloinjerto, un xenoinjerto o un trasplante de células madre hematopoyéticas, en el que la GVHD es opcionalmente GVHD aguda o crónica.
- 30 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento de un trastorno de proliferación de células T o un trastorno o enfermedad autoinmune seleccionado entre lupus, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, glomerulonefritis, enfermedad de cambios mínimos, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Addison, enfermedad de Still en adultos, alopecia areata, hepatitis autoinmune, angioedema autoinmune, enfermedad de Behget, penfigoide y variantes, enfermedad celíaca, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Churg-Straus, Crest síndrome, dermatomiositis, neuromielitis óptica, lupus discoide, fibromialgia, arteritis de células gigantes, miocarditis de células gigantes, enfermedad de Goodpasteur, síndrome de Evan, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia inmune, púrpura de Henoch-Schonlein, nefropatía por IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, artritis juvenil, juvenil diabetes, enfermedad de Kawasaki, vasculitis leucocitoclástica, enfermedad conectivo mixta, esclerosis múltiple, neuropatía motora multifocal, miastenia gravis, neutropenia autoinmune, neuritis óptica, neuropatía periférica, síndrome POEMS, polimiositis, cirrosis biliar primaria, hepatosteotosis no alcohólica y cirrosis asociada, psoriasis, esclerodermia, sarcoidosis, arteritis temporal, vasculitis y uveítis.
- 35 40 45 50

55

60

65

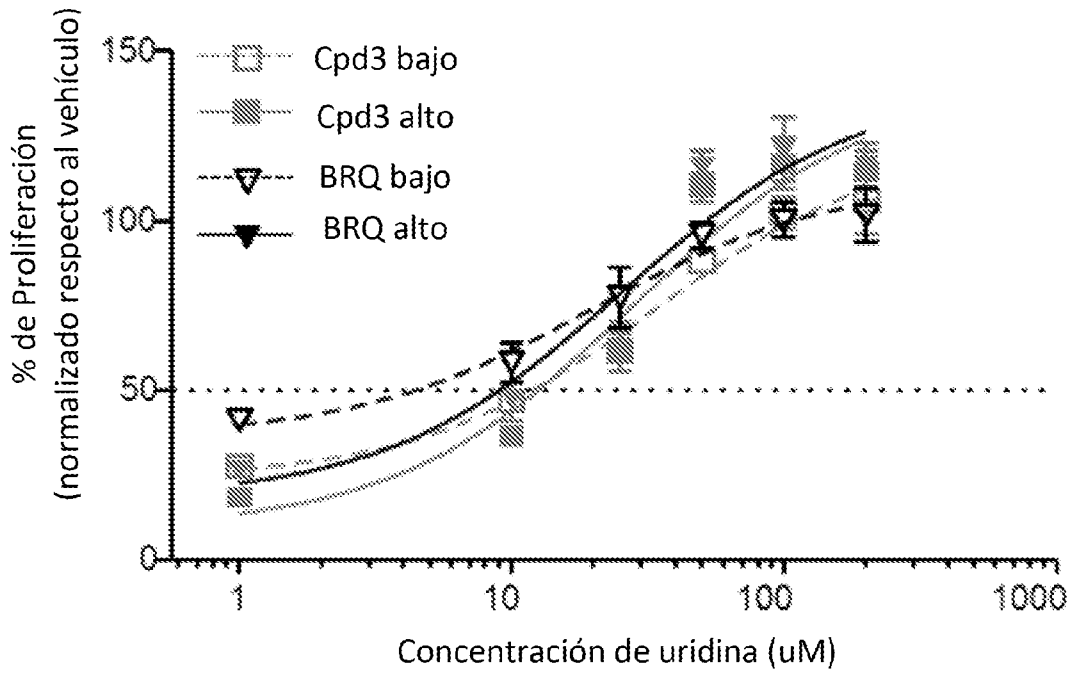


FIGURA 1

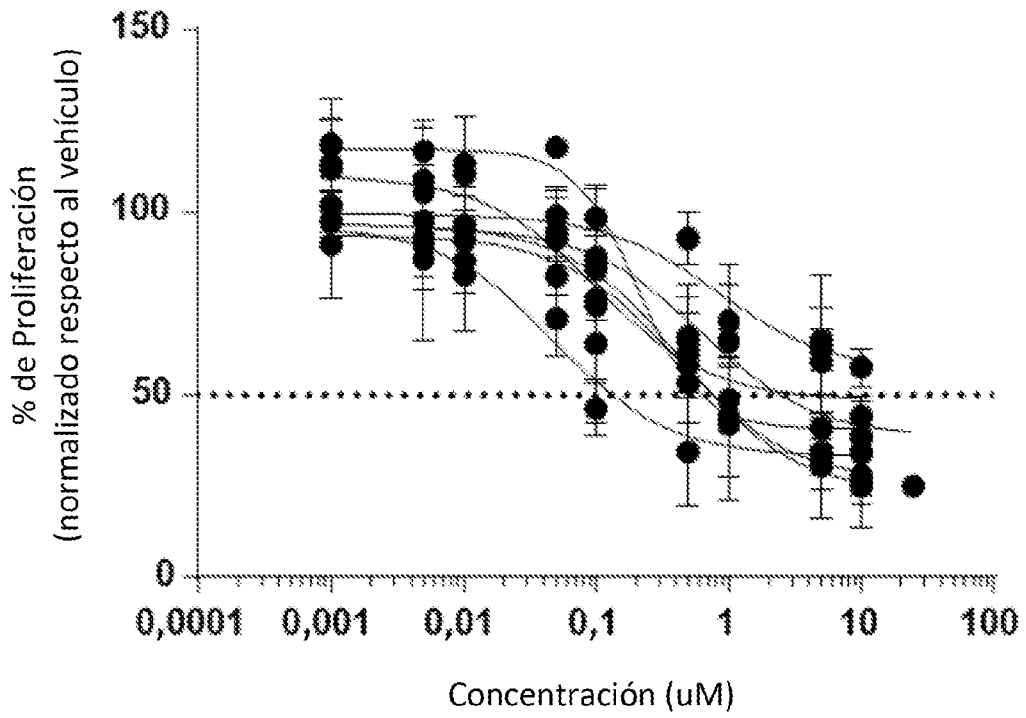


FIGURA 2

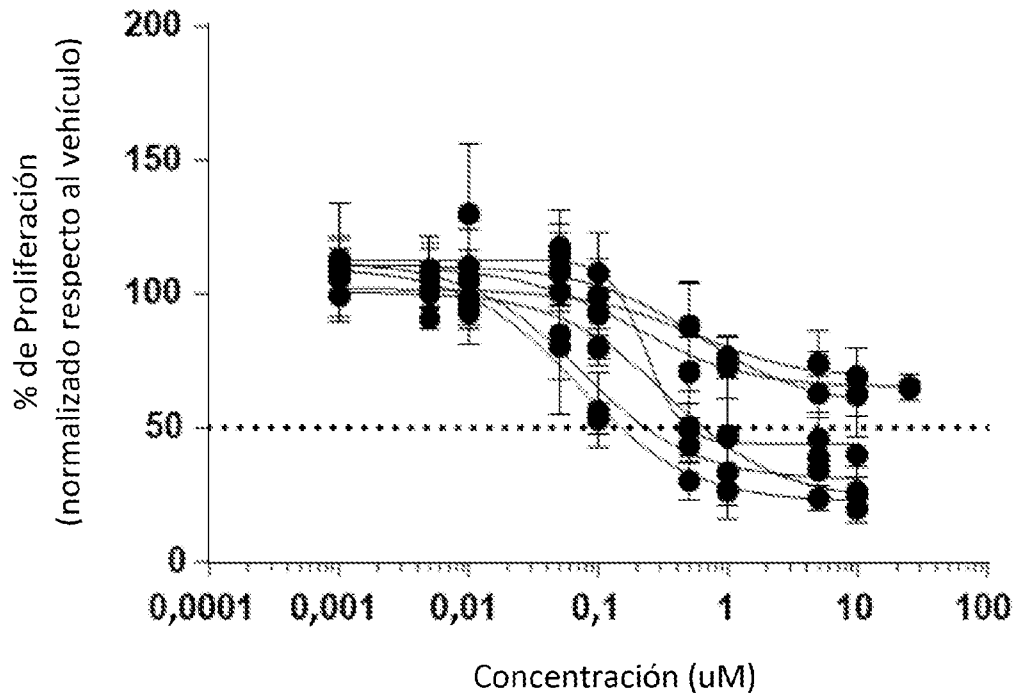


FIGURA 2B

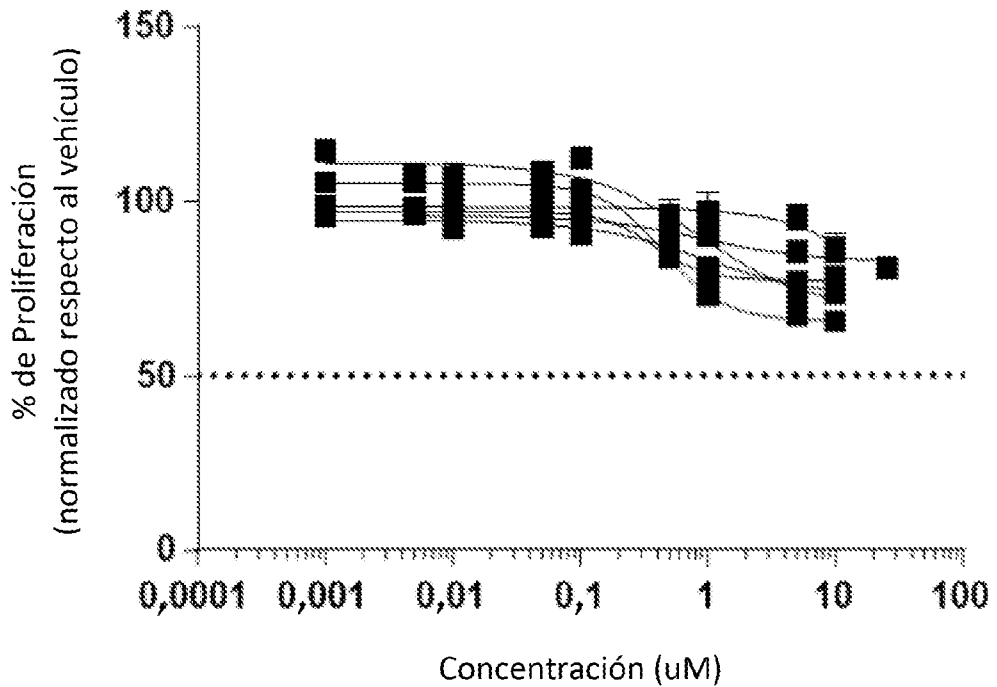


FIGURA 2C

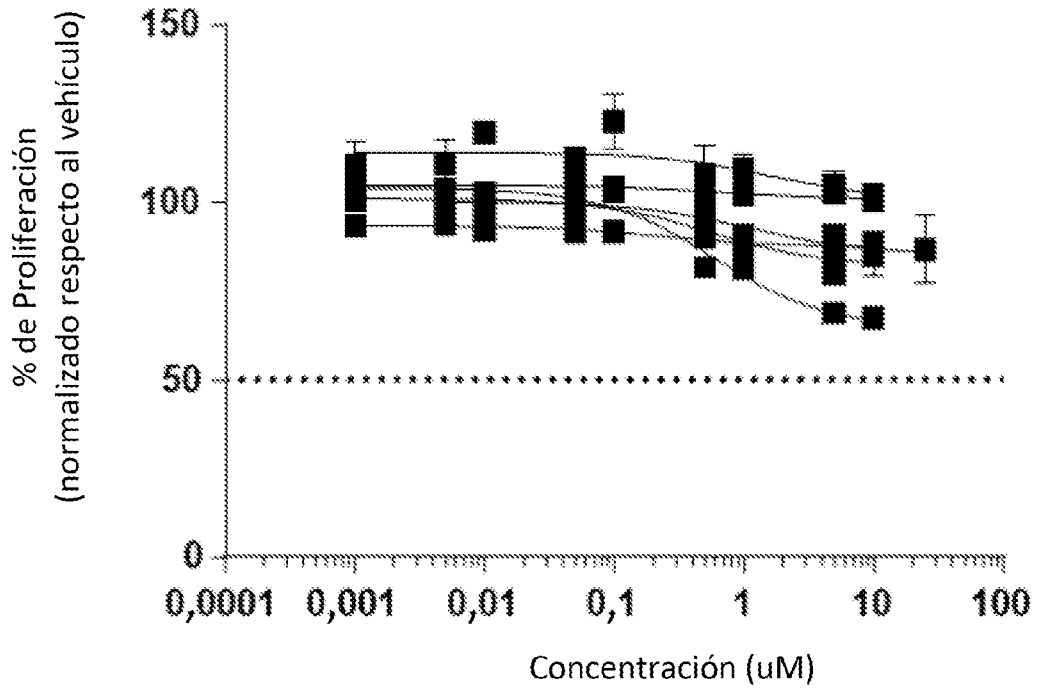


FIGURA 2D

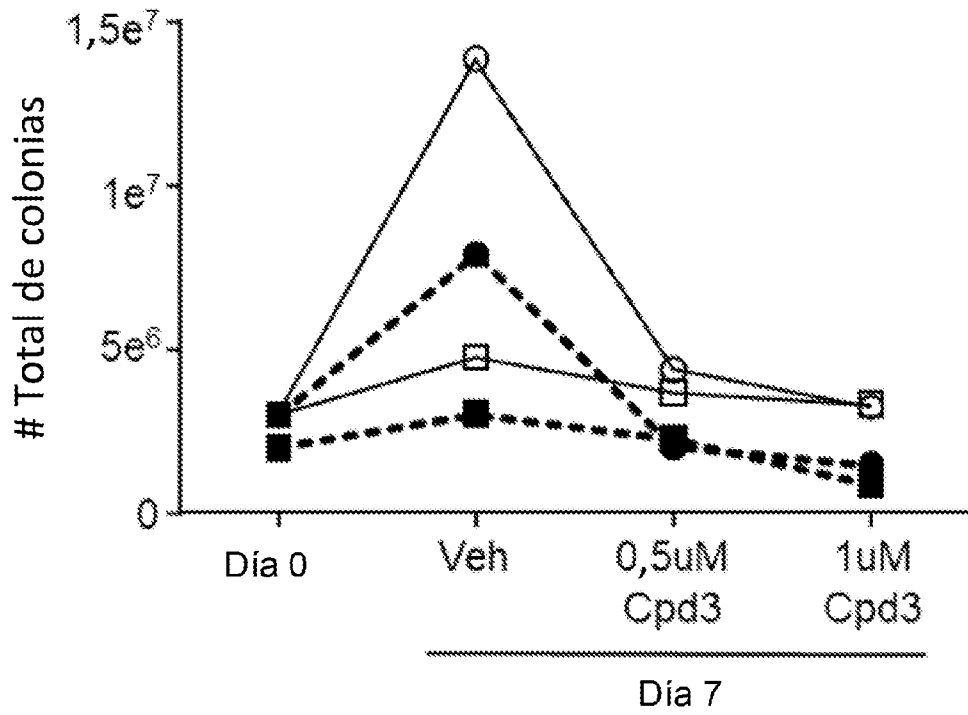


FIGURA 2E

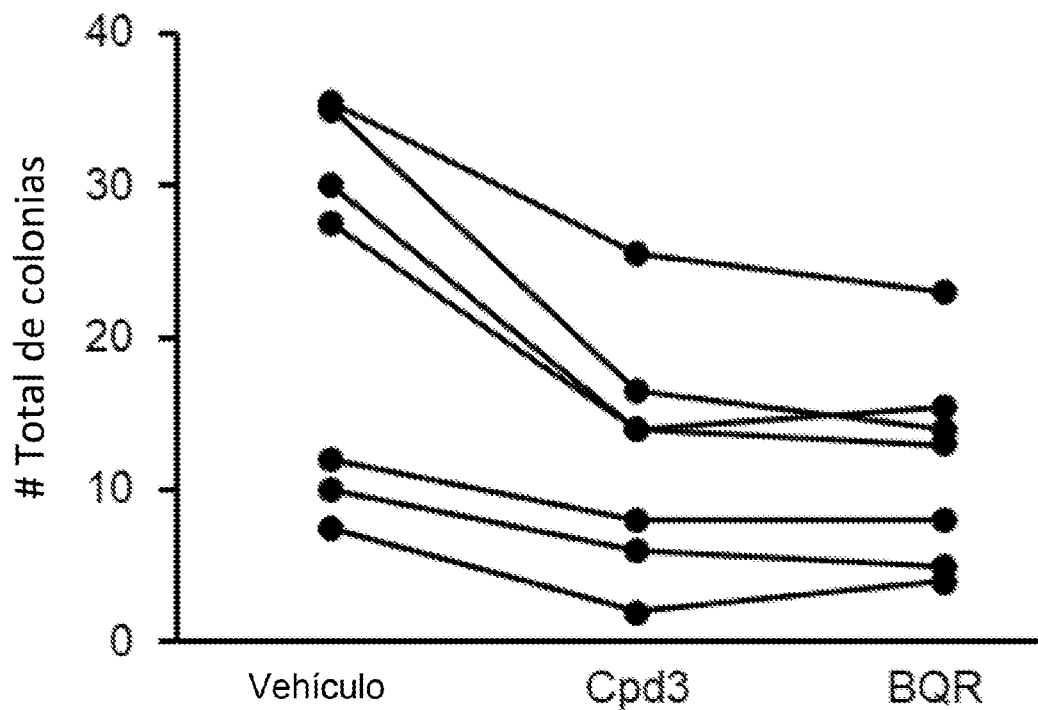


FIGURA 3A

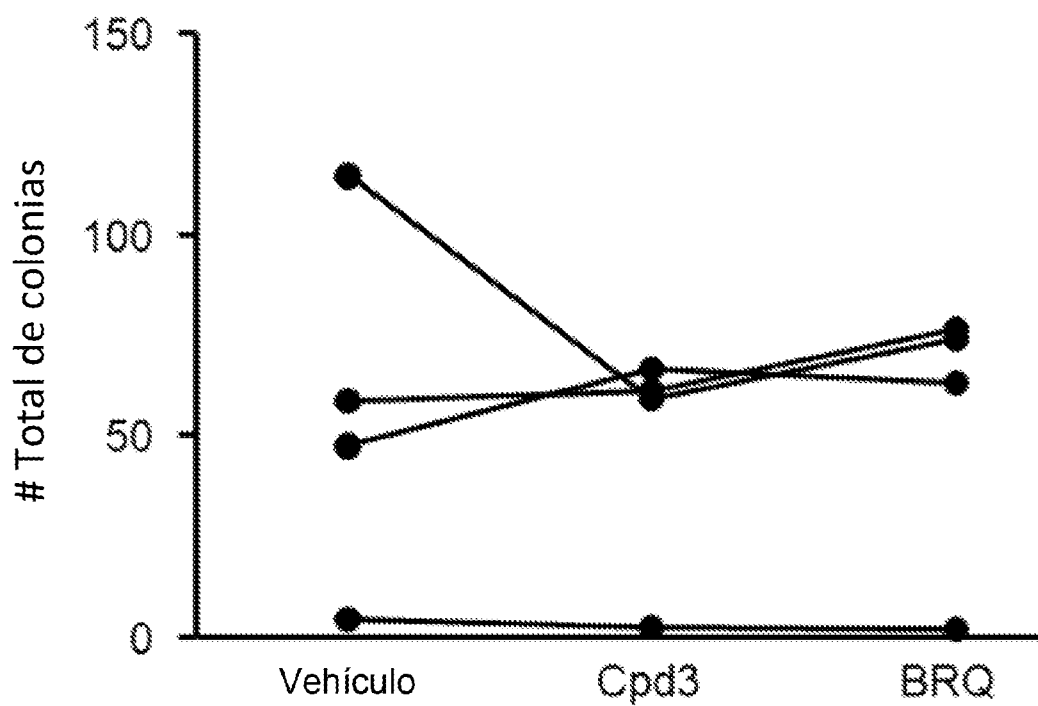


FIGURA 3B

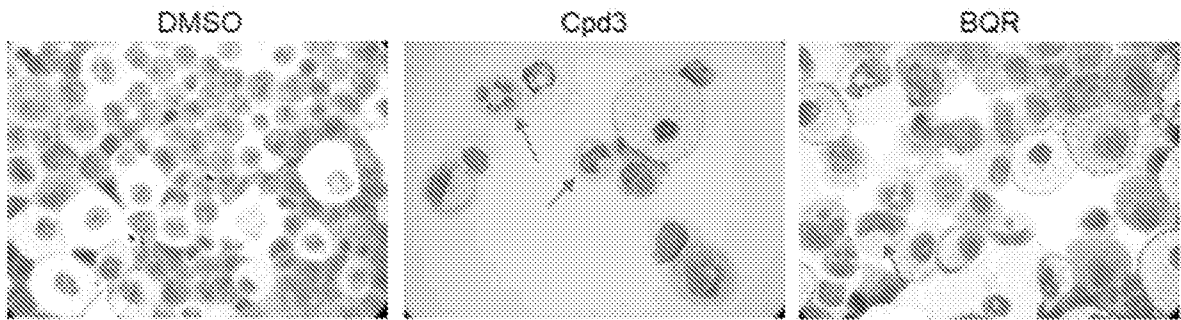


FIGURA 4A

FIGURA 4B

FIGURA 4C

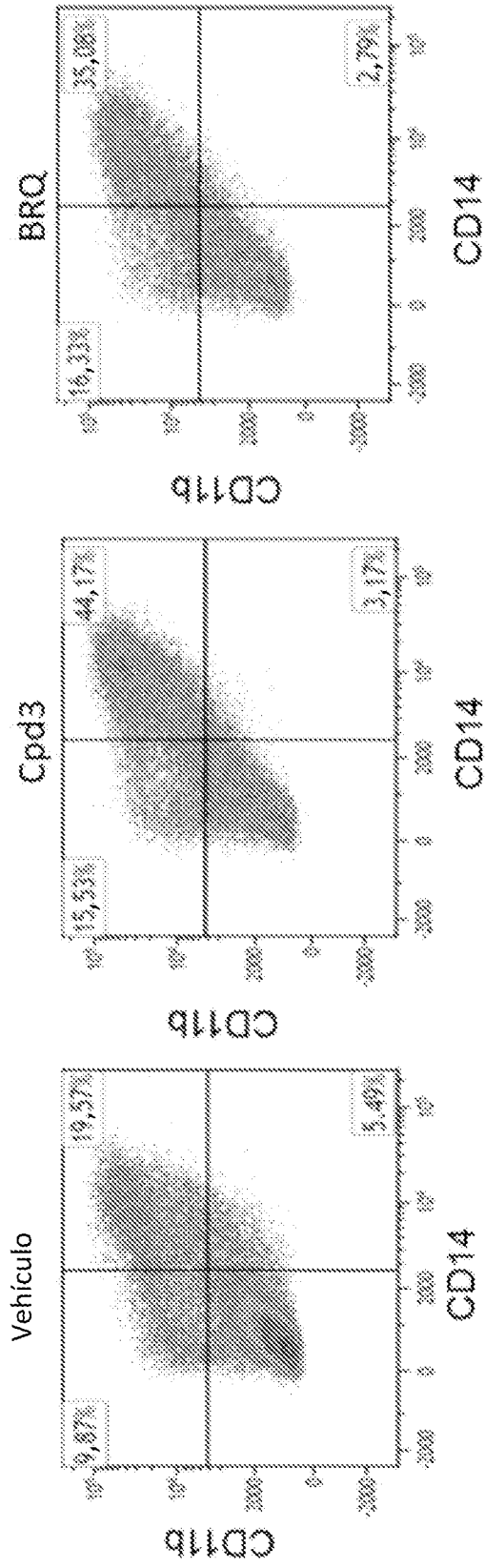


FIGURA 5A

FIGURA 5B

FIGURA 5C

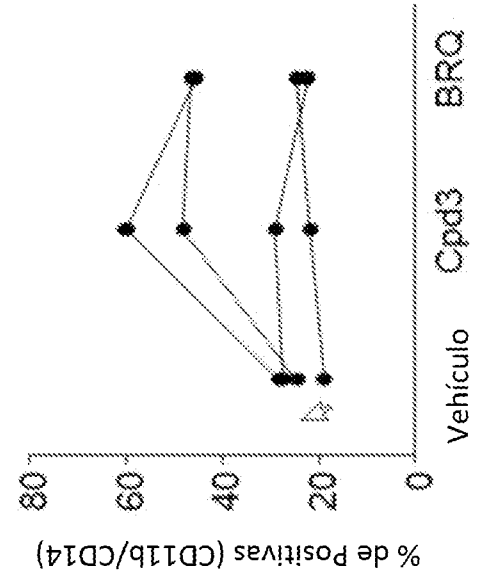


FIGURA 5D

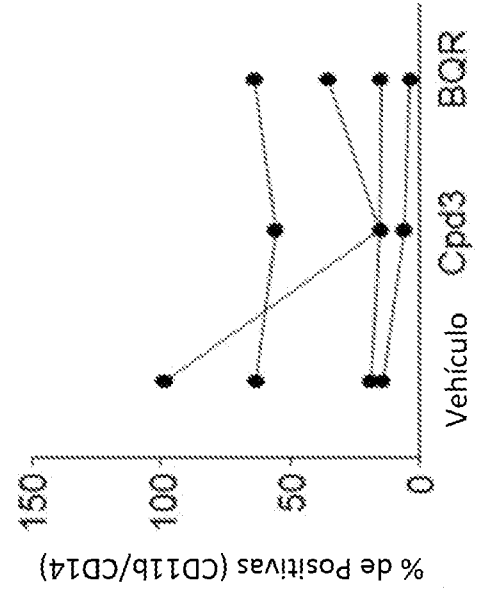


FIGURA 5E

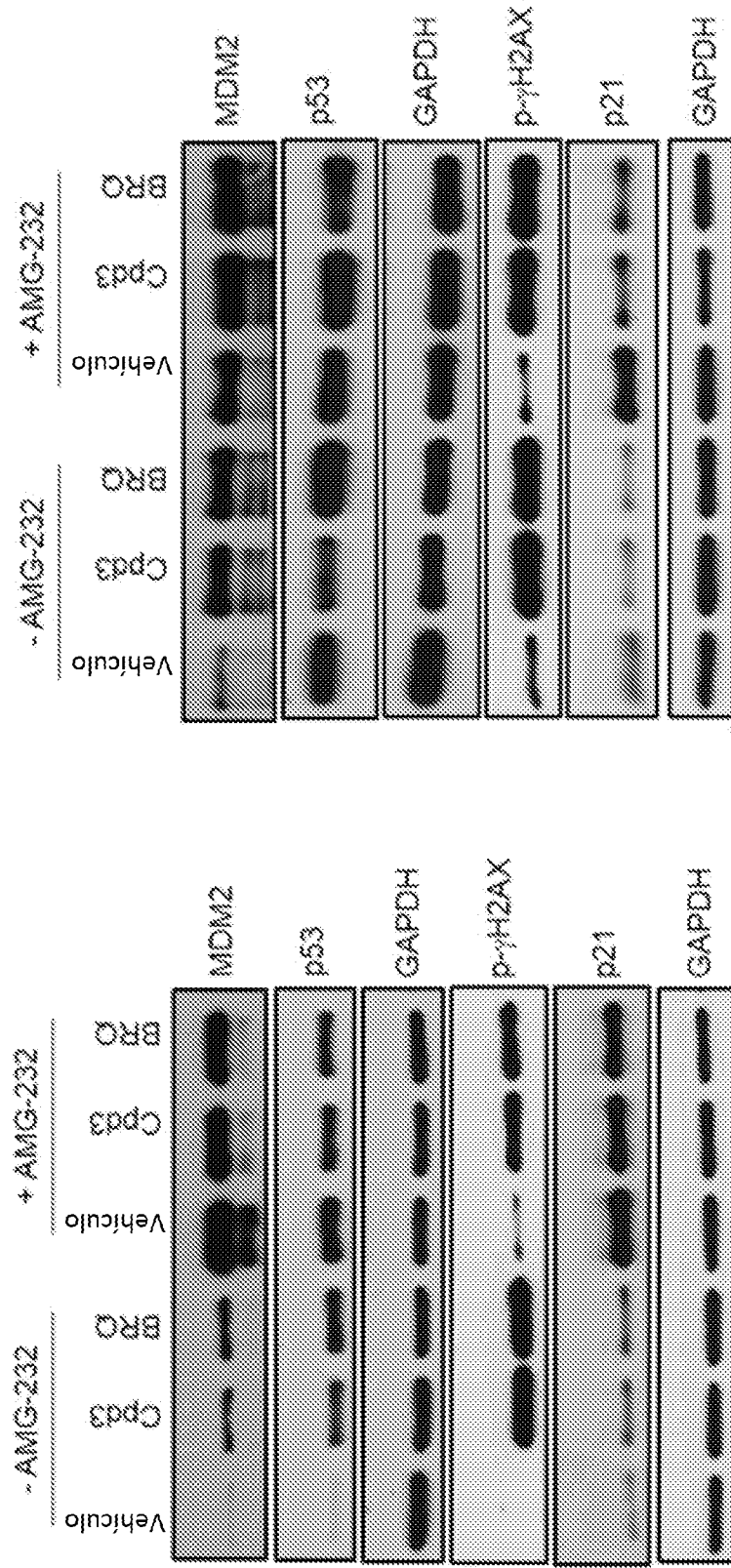


FIGURA 6B

FIGURA 6A

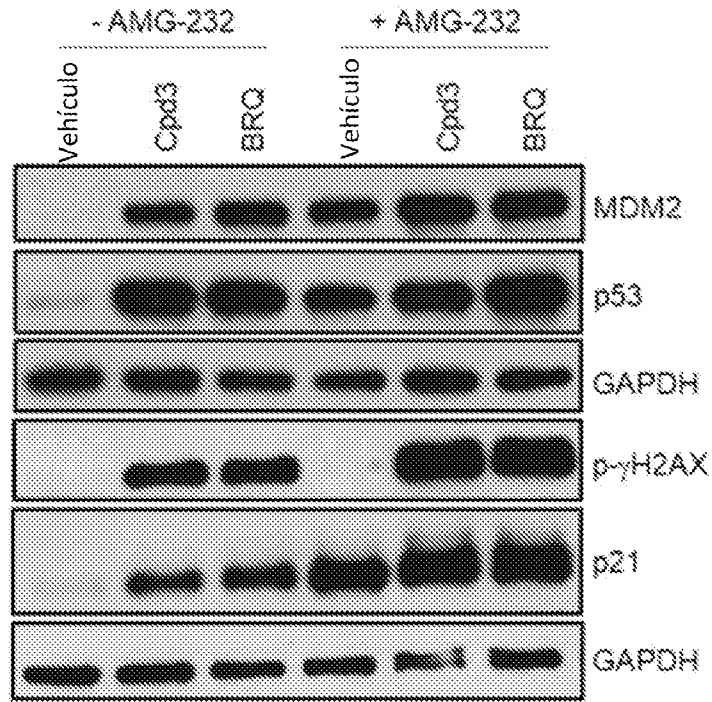


FIGURA 6C

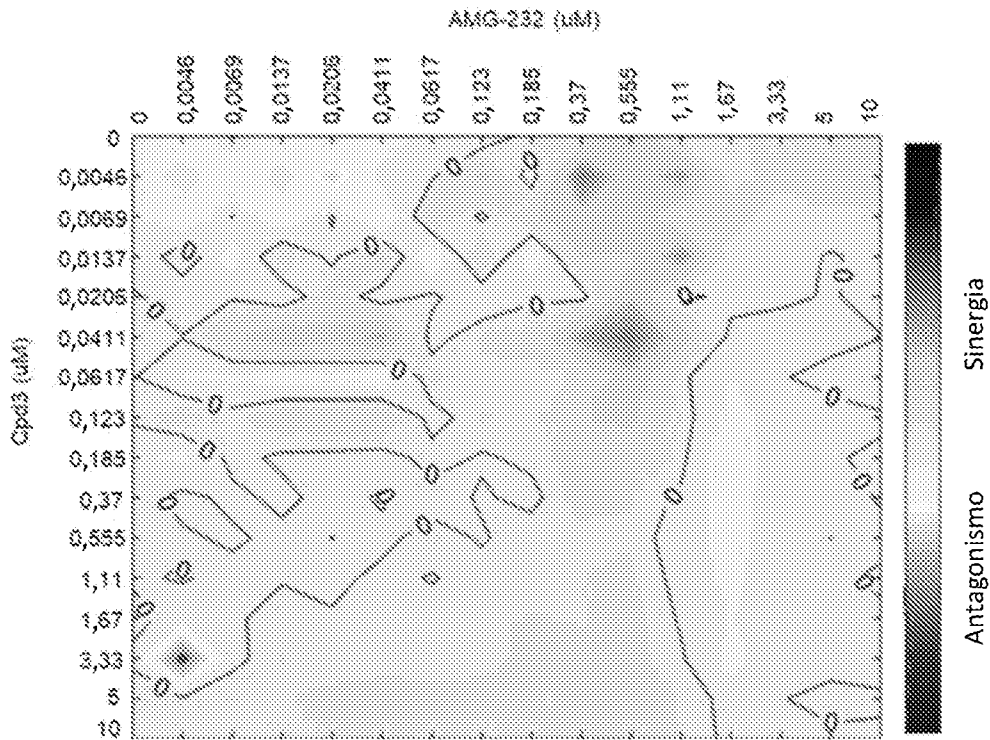


FIGURA 6D

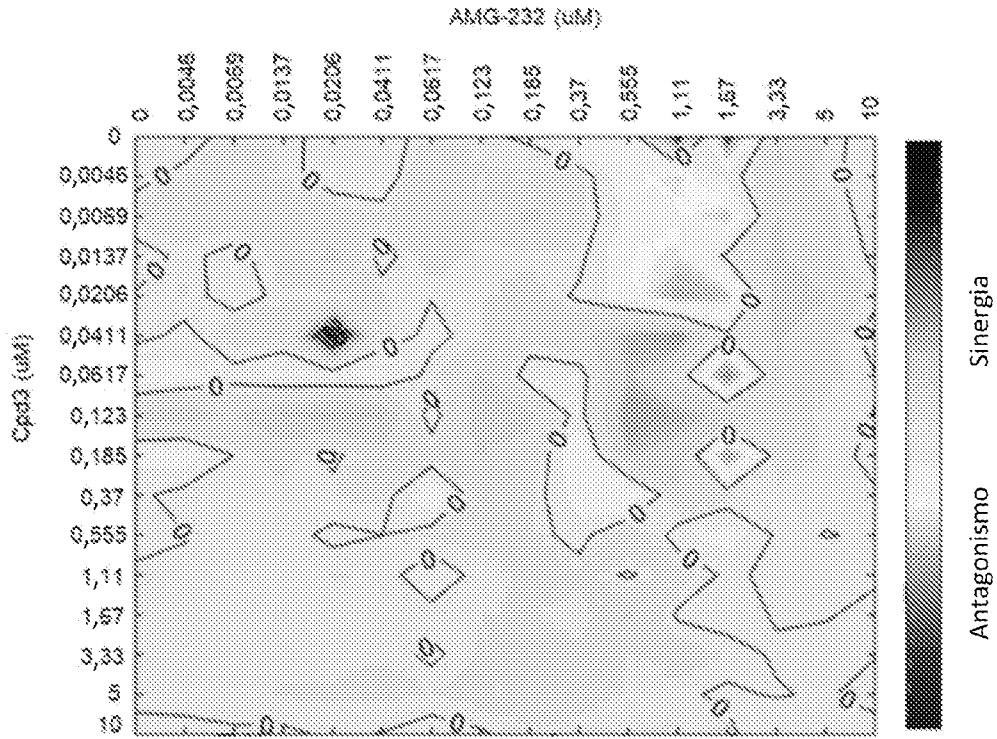


FIGURA 6E

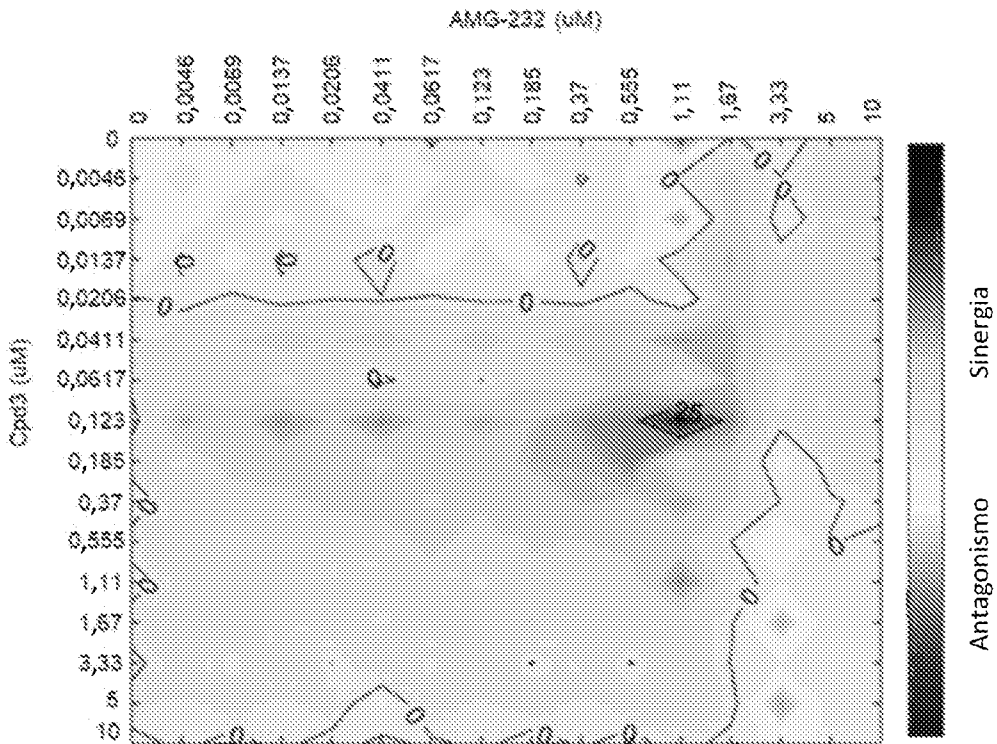


FIGURA 6F

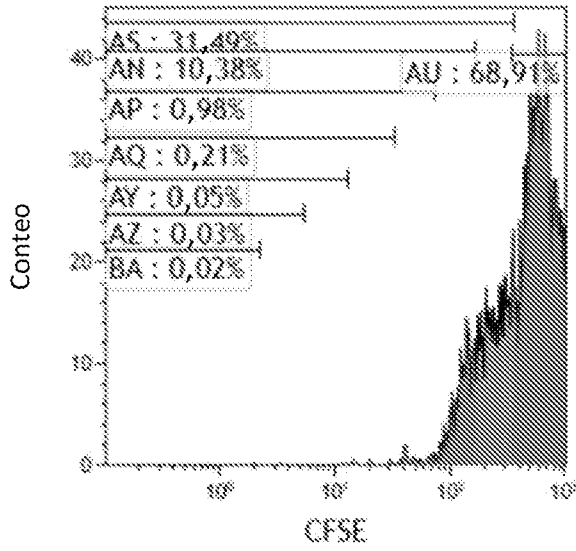


FIGURA 7A

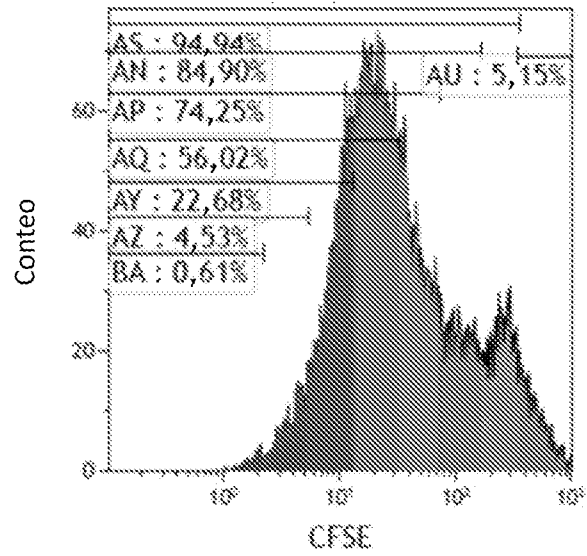


FIGURA 7B

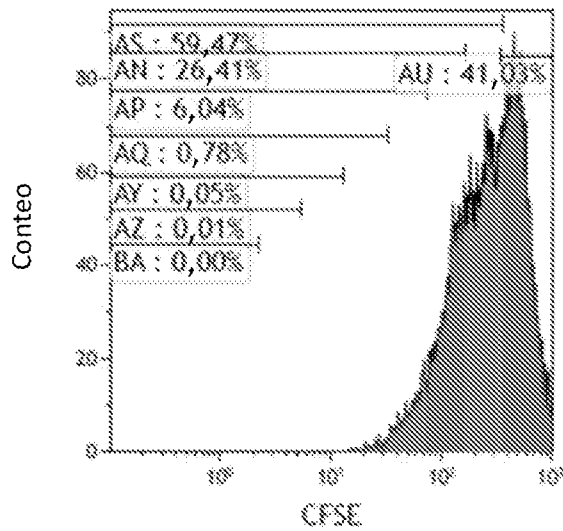


FIGURA 7C

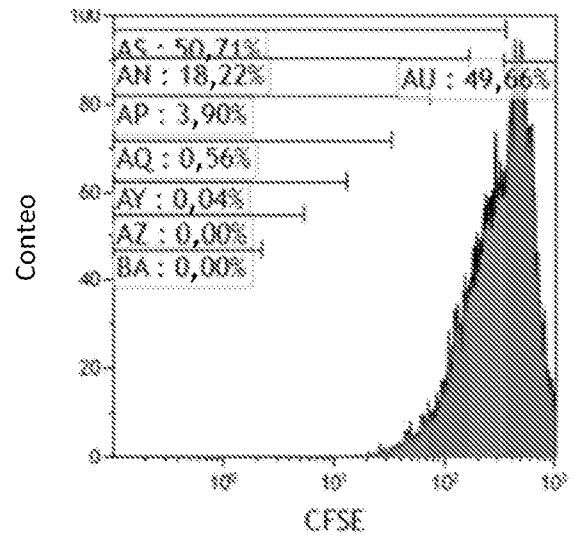


FIGURA 7D

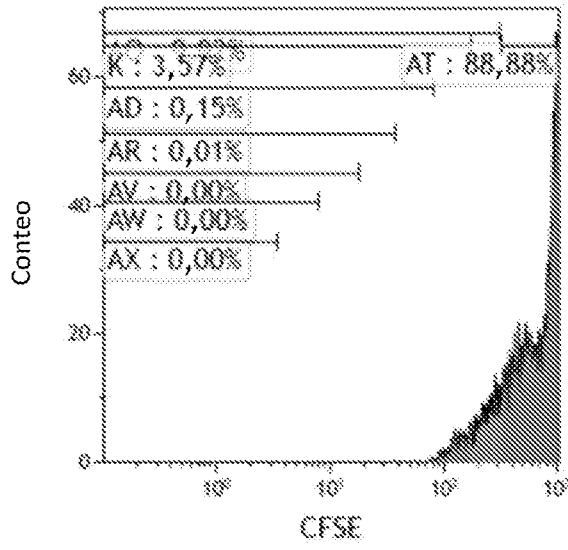


FIGURA 7E

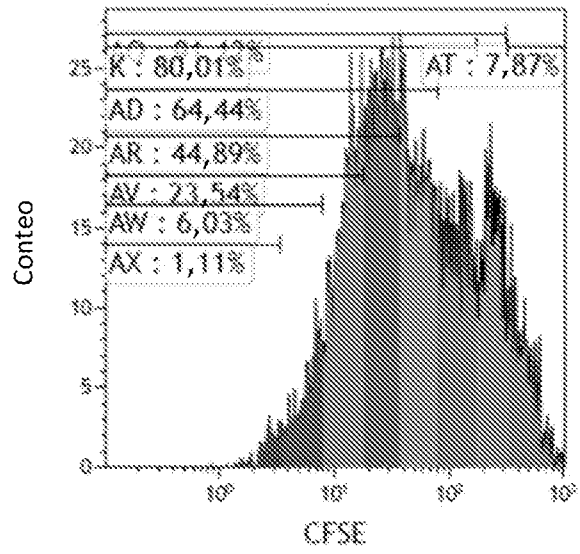


FIGURA 7F

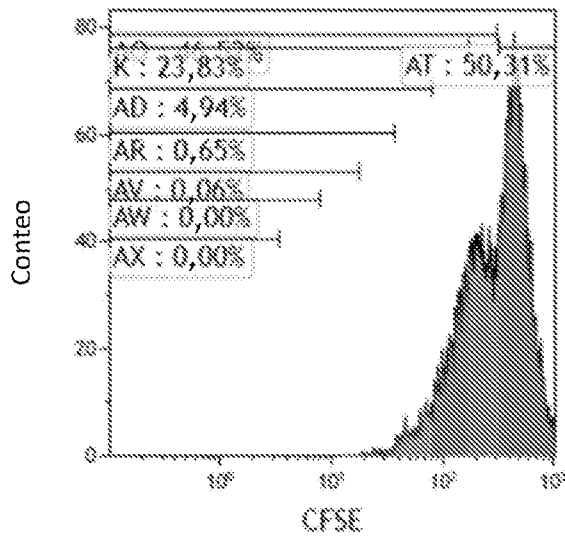


FIGURA 7G

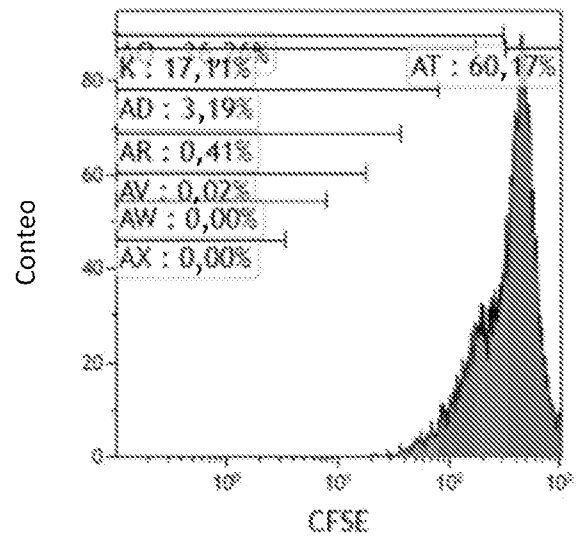


FIGURA 7H

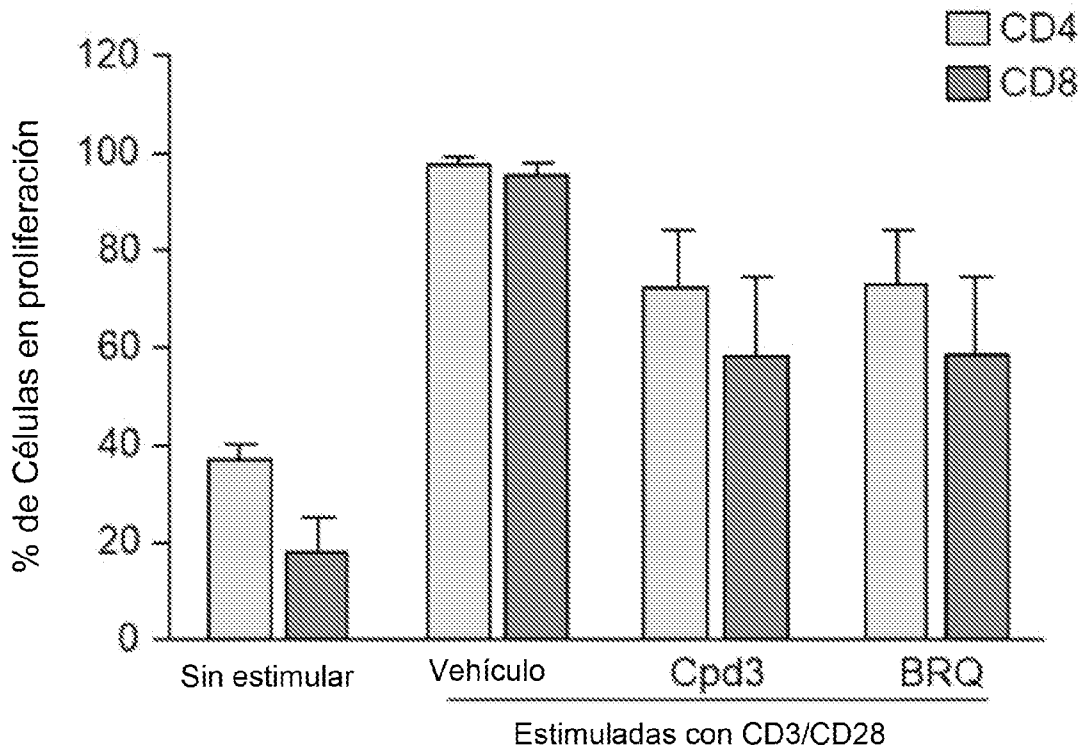


FIGURA 7I

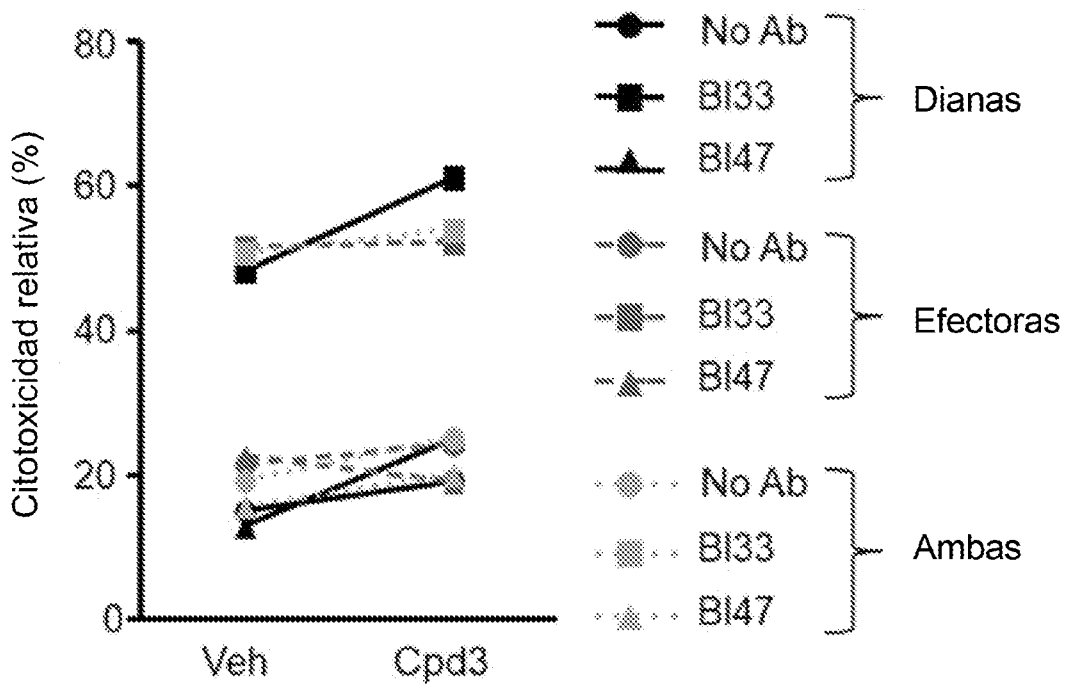


FIGURA 8

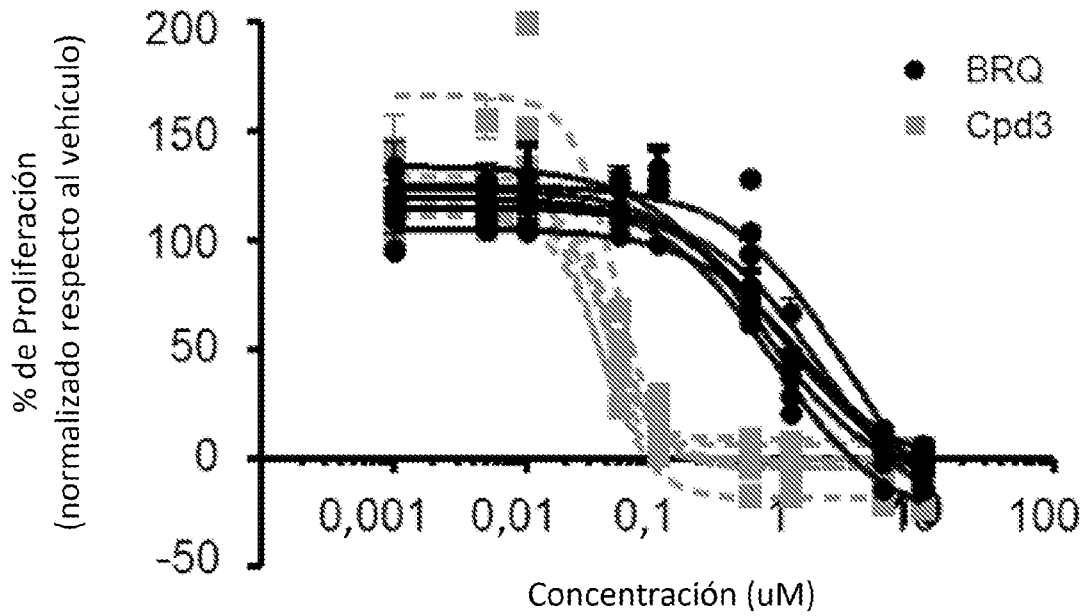


FIGURA 9A

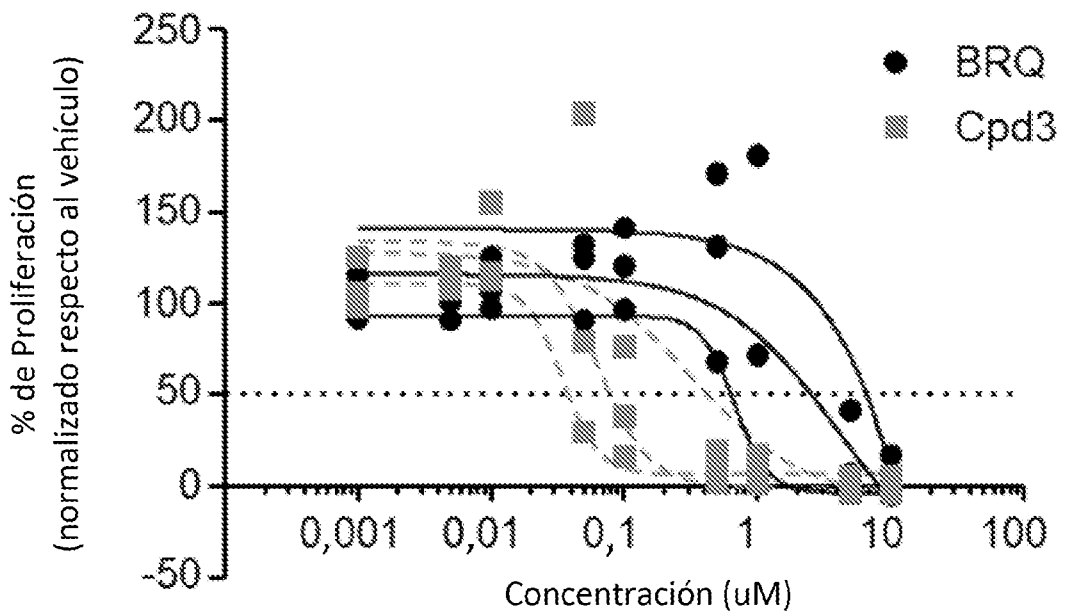


FIGURA 9B

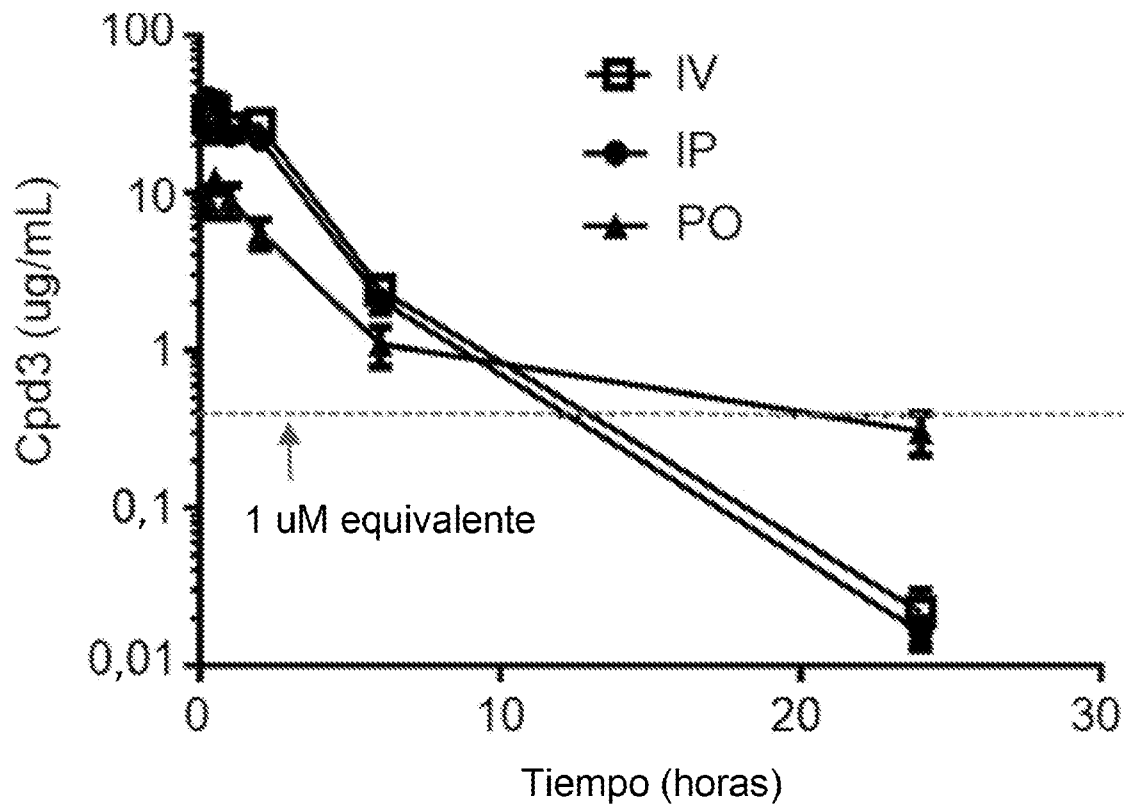


FIGURA 10

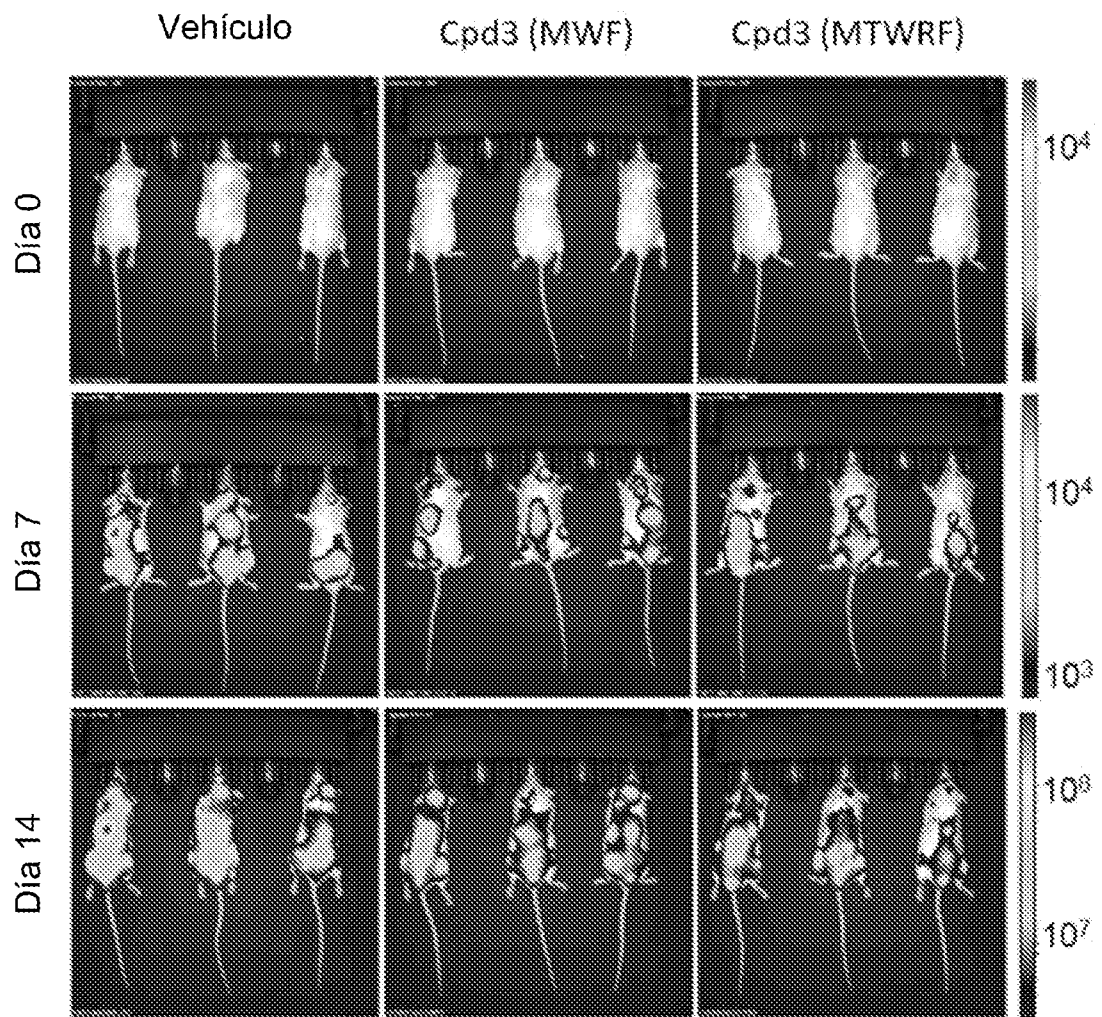


FIGURA 11A

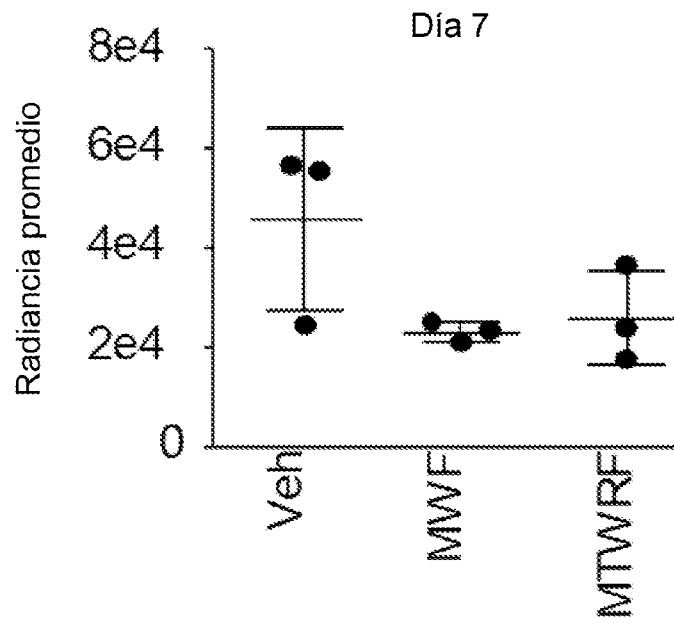


FIGURA 11B

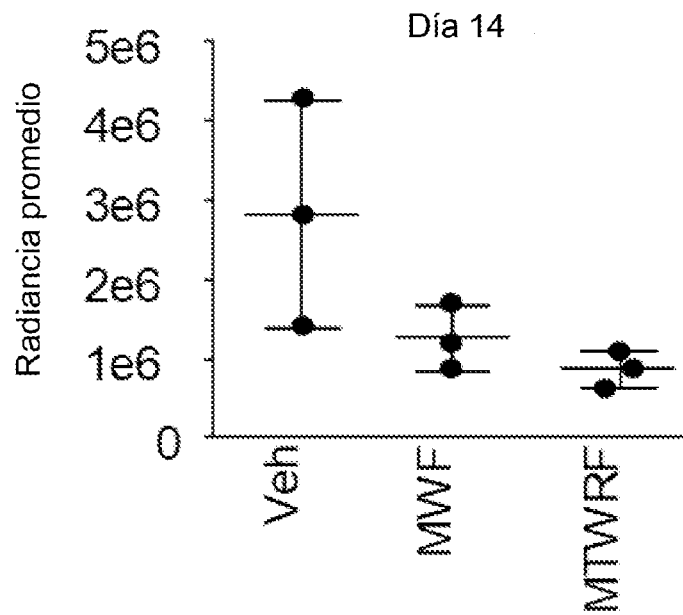


FIGURA 11C

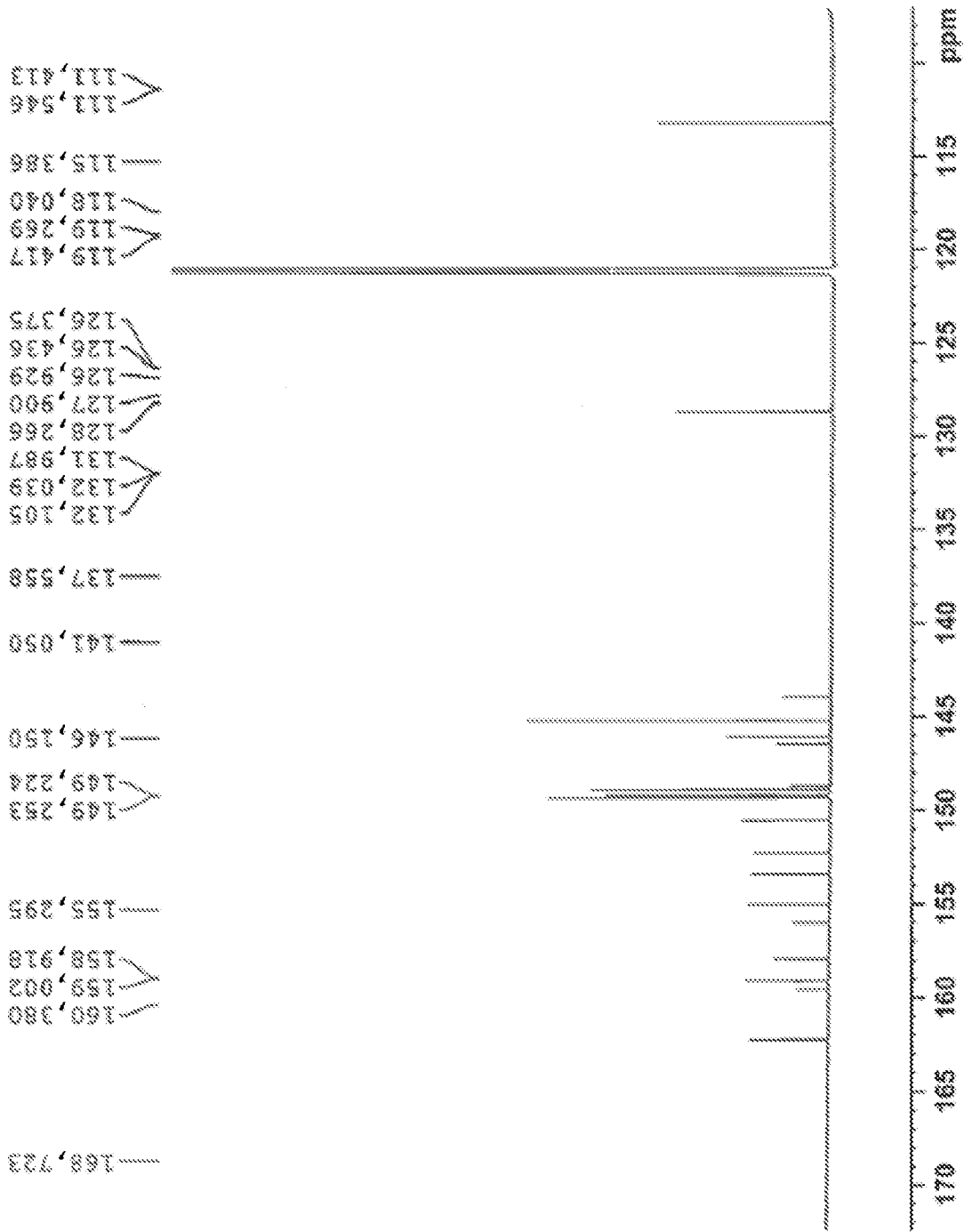


FIGURA 12

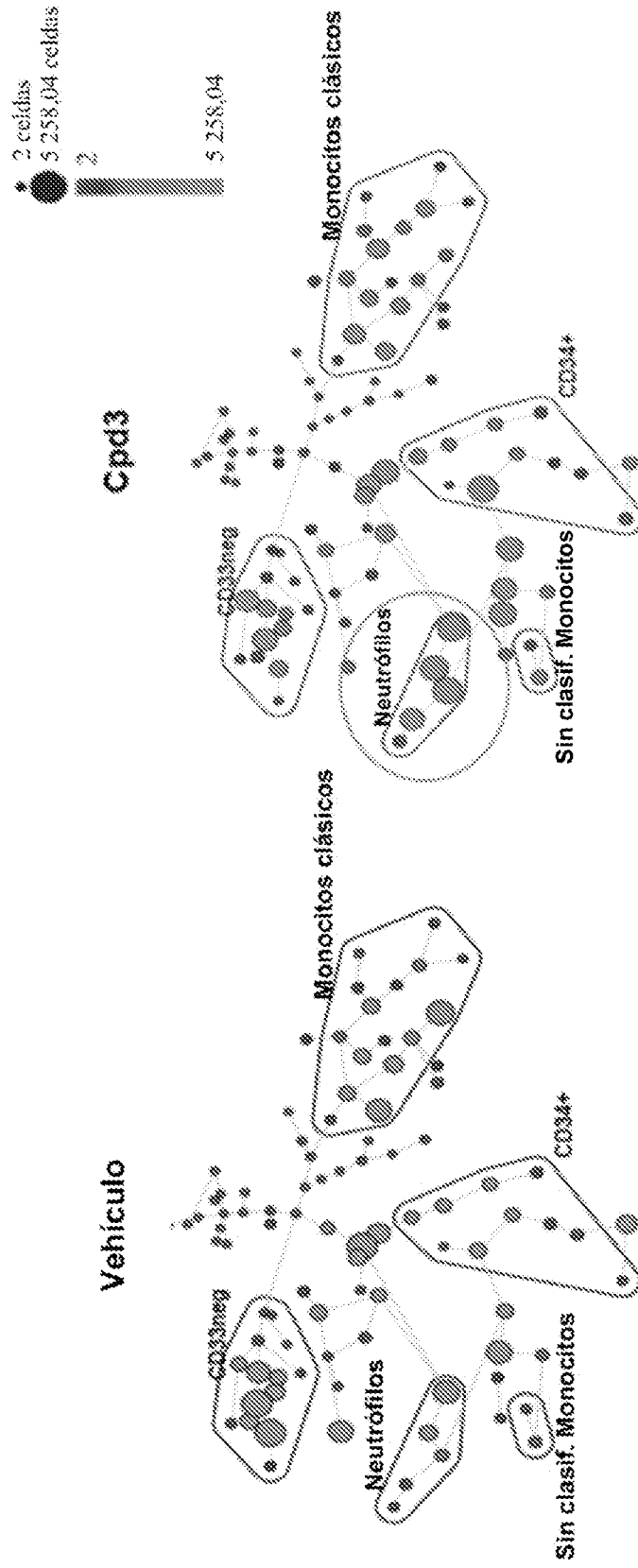


FIGURA 13

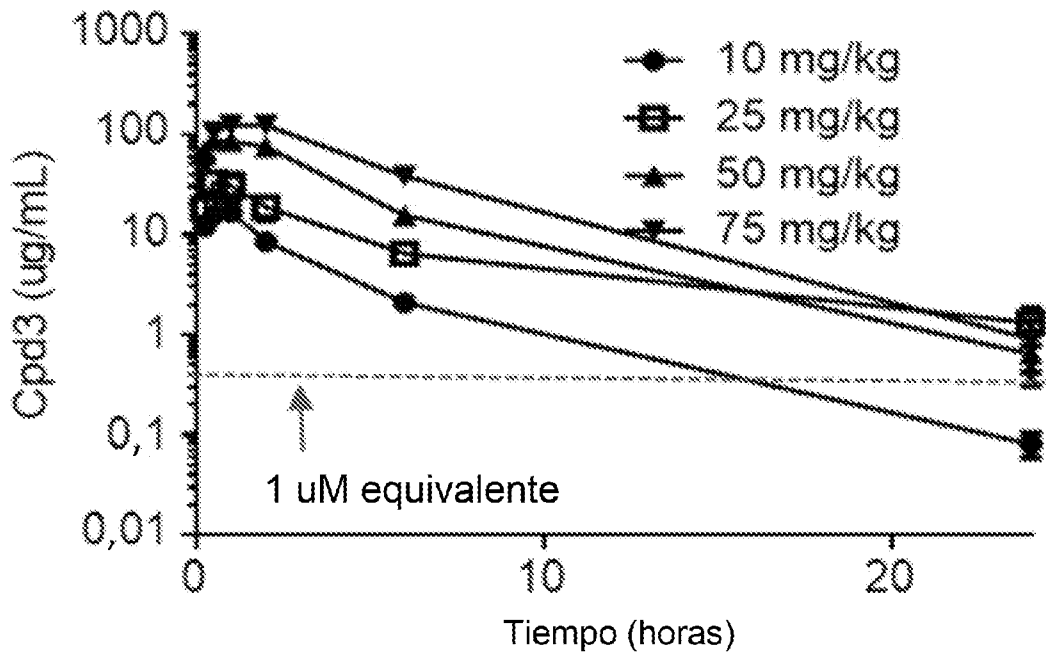


FIGURA 14A

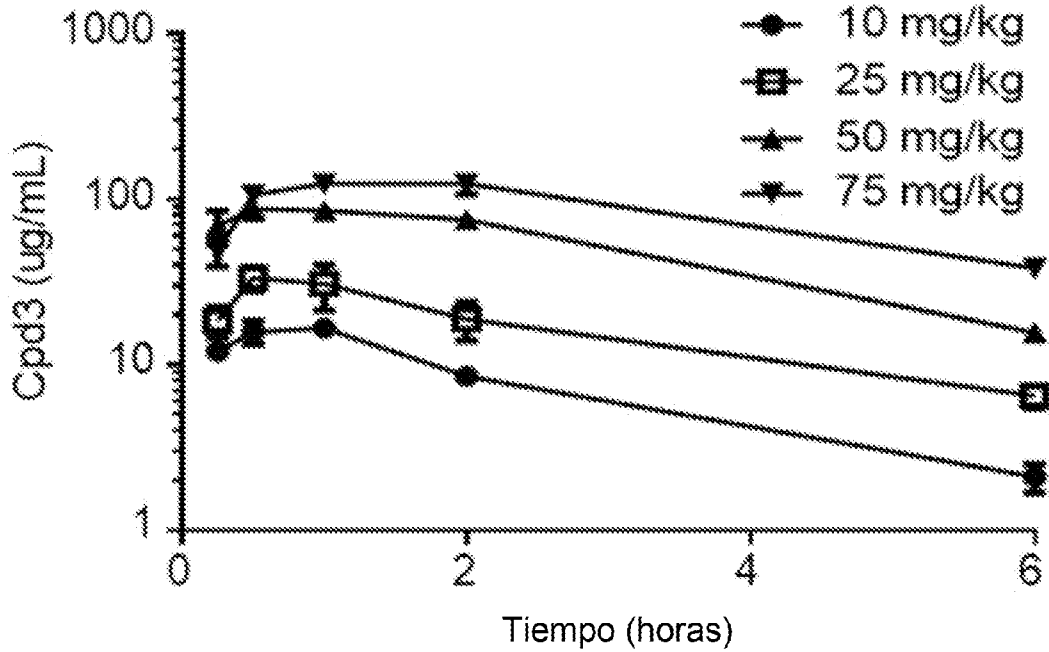


FIGURA 14B

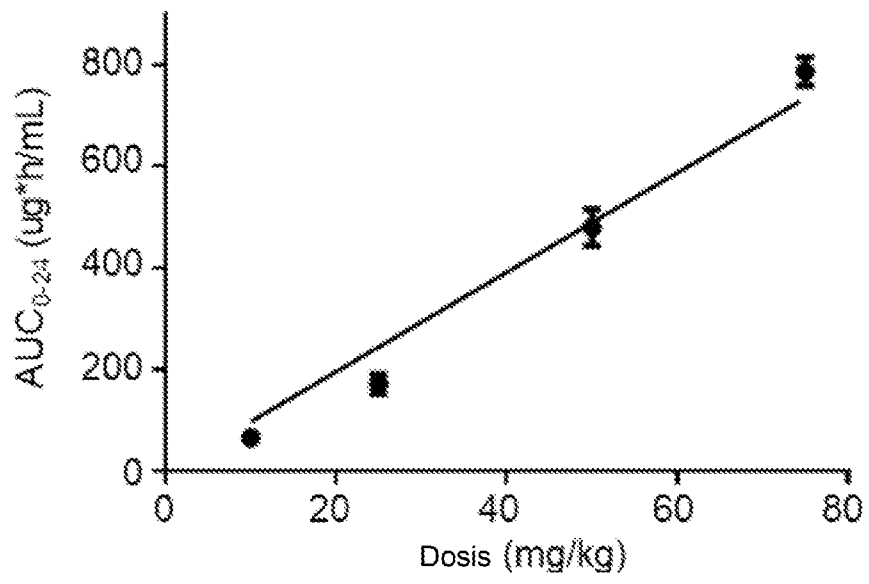


FIGURA 14C

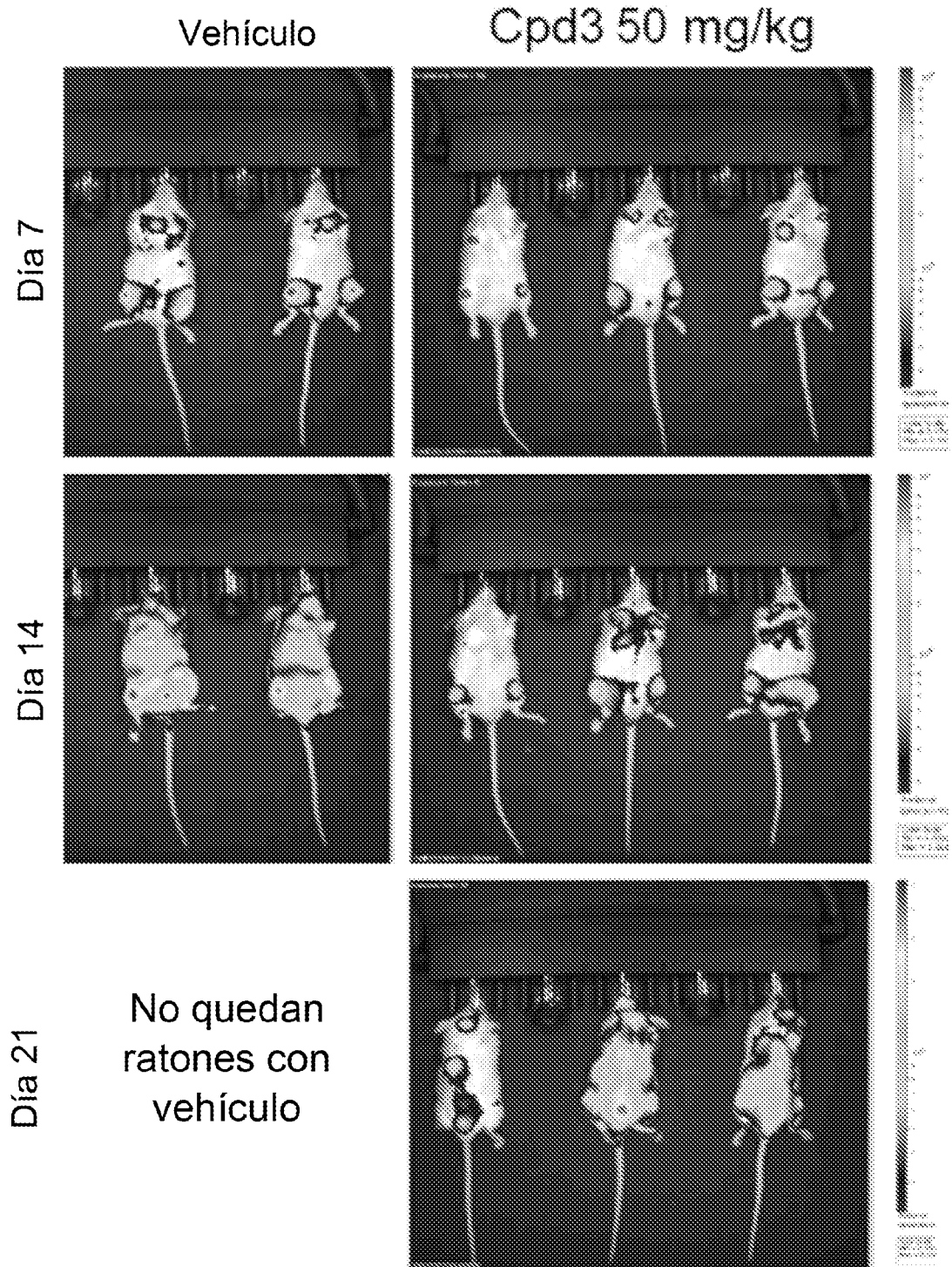


FIGURA 15A

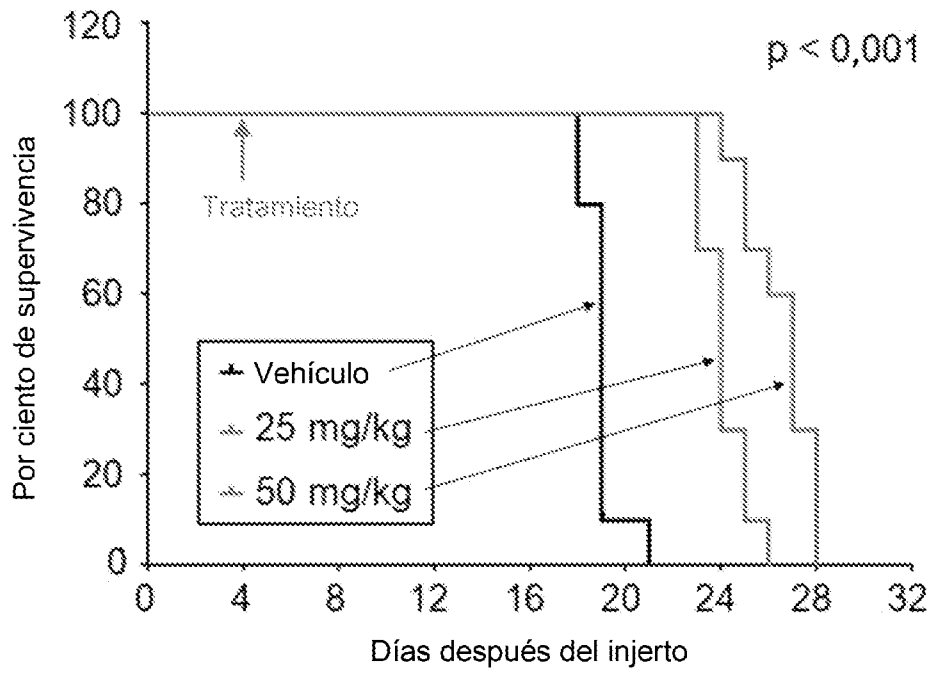


FIGURA 15B

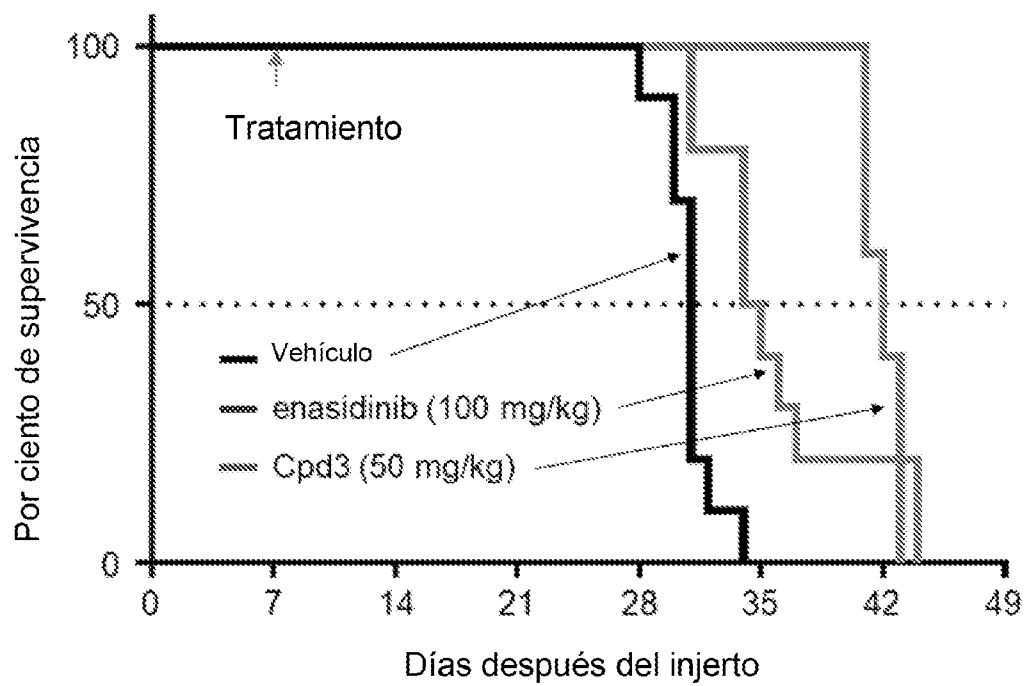


FIGURA 16

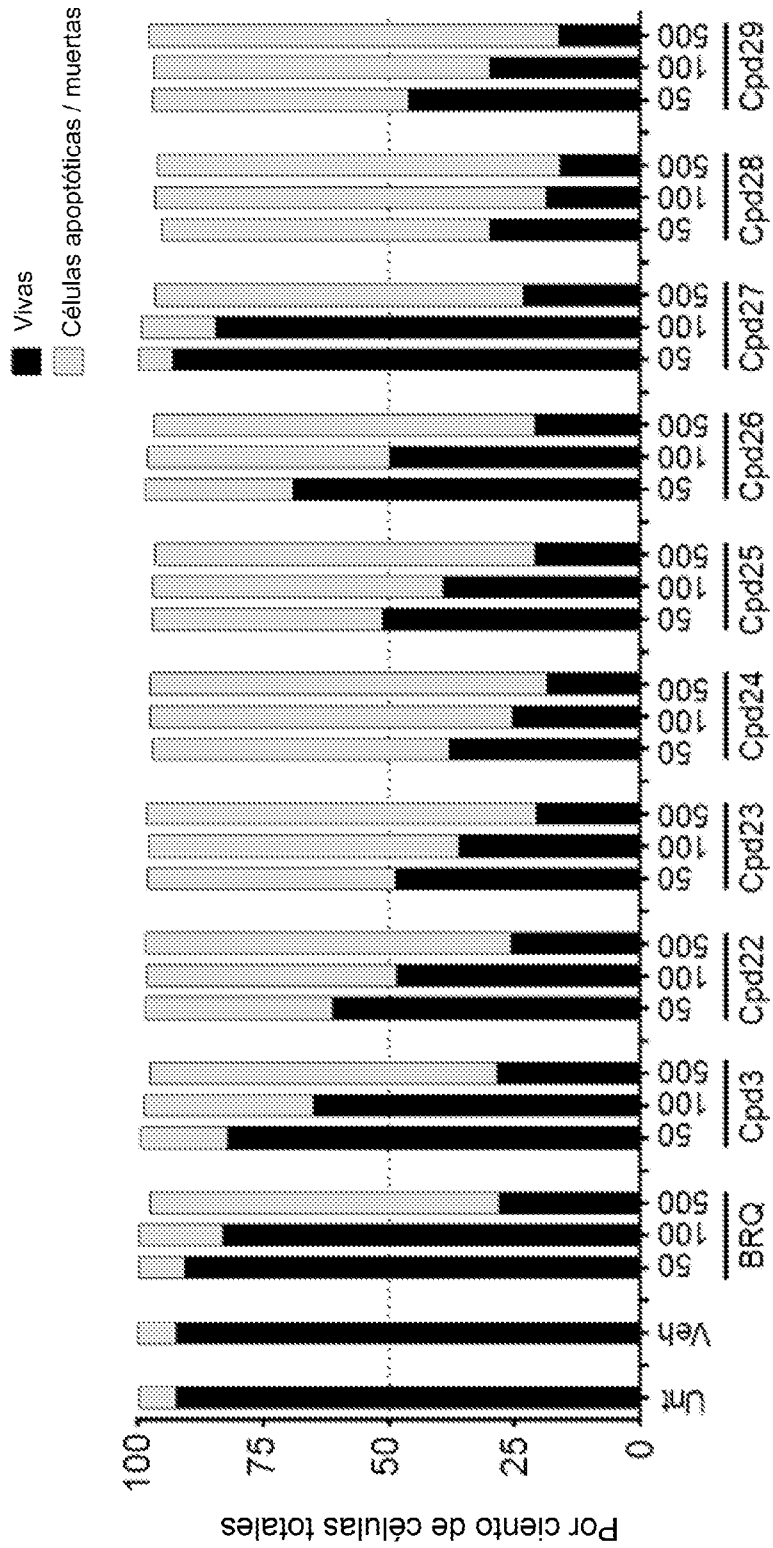


FIGURA 17A

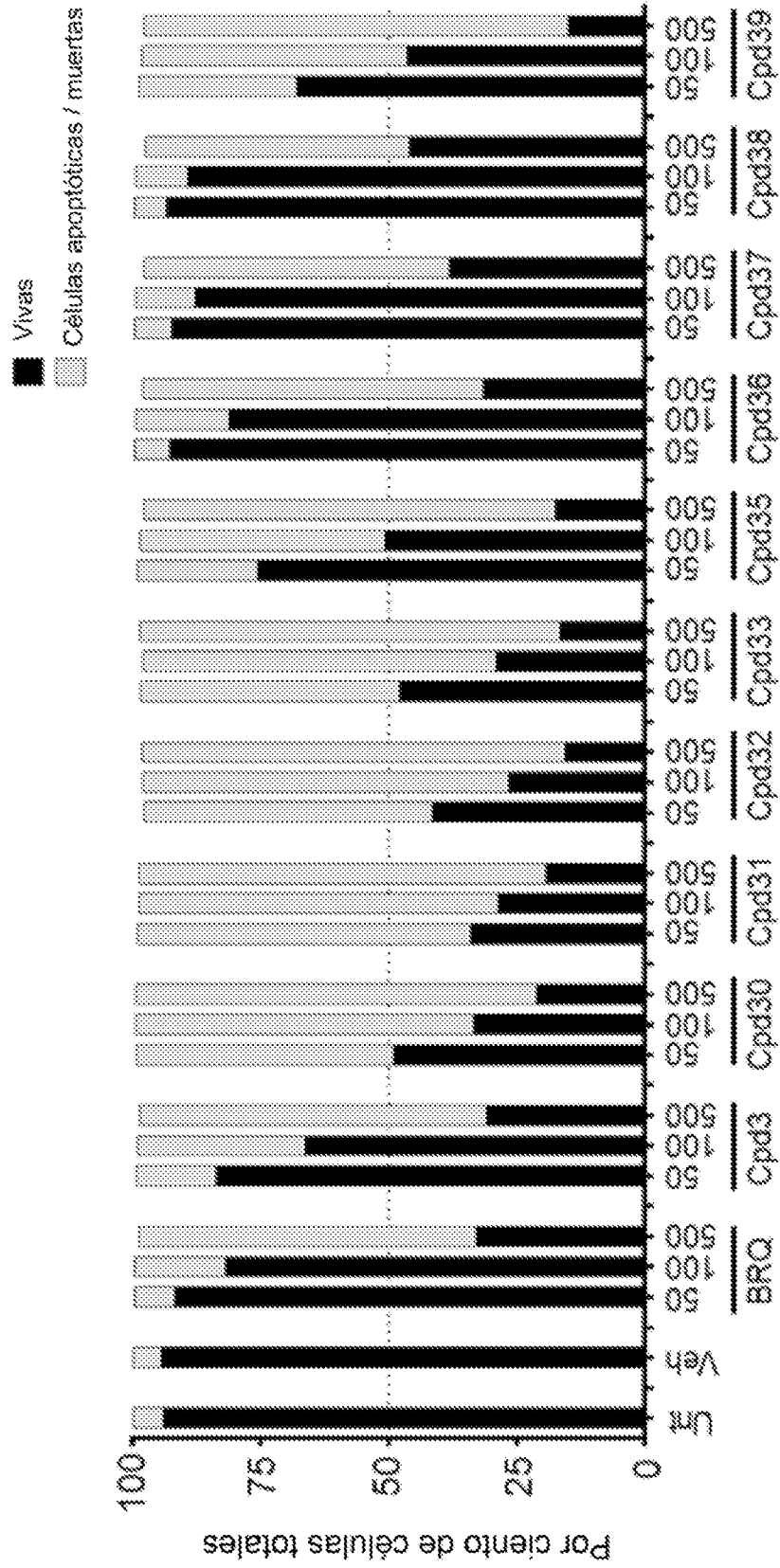


FIGURA 17B

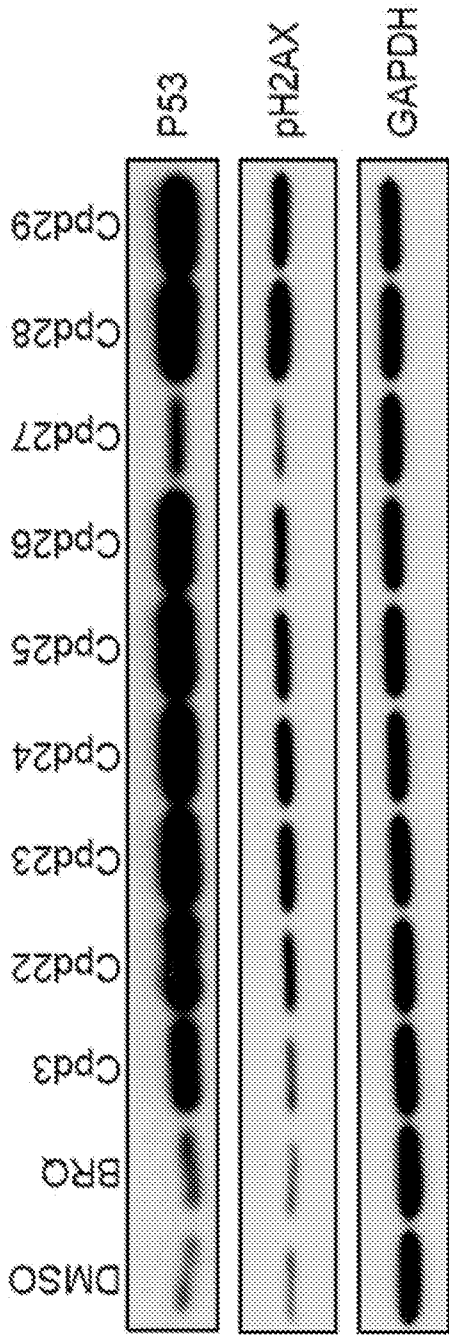


FIGURA 18A

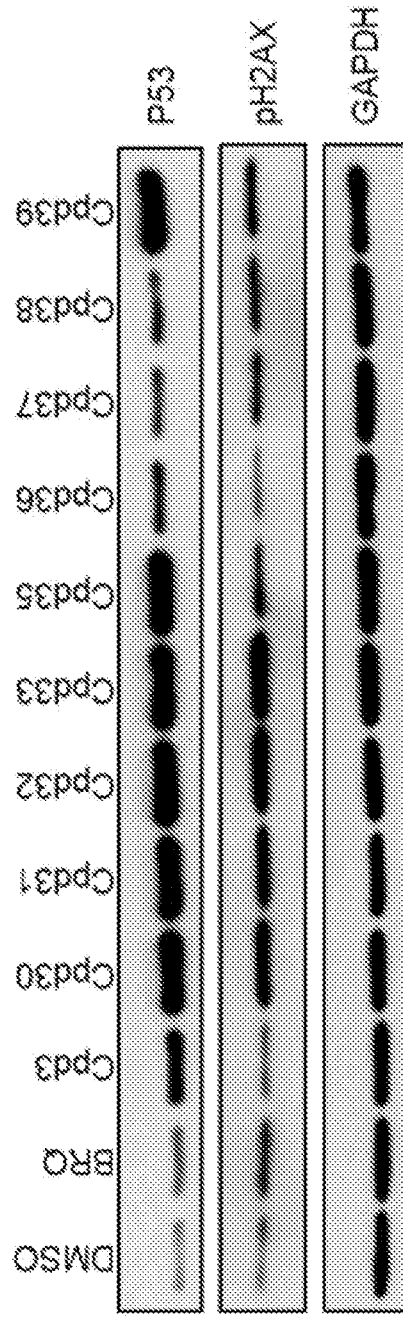


FIGURA 18B

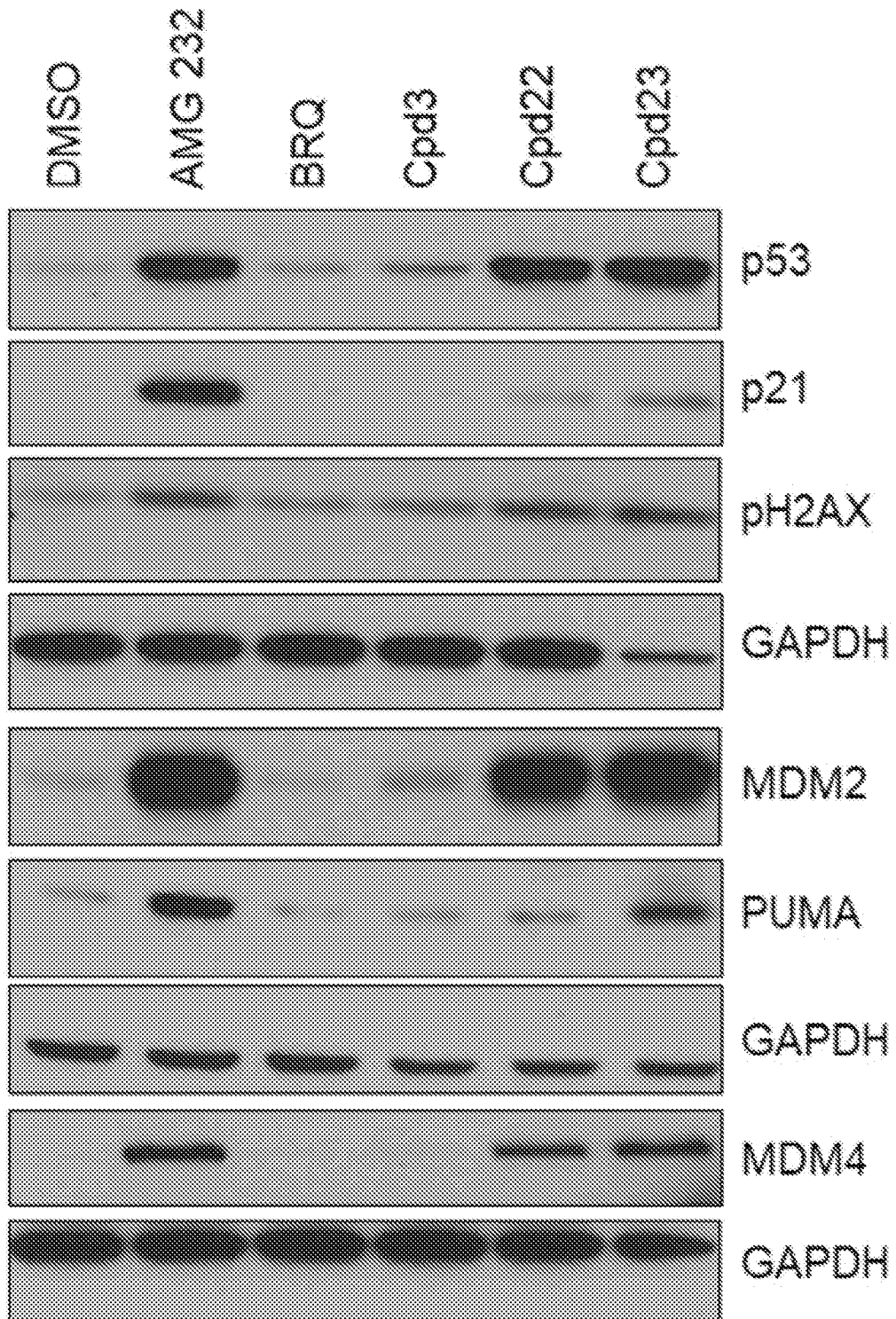


FIGURA 19