(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 922 080**

(51) Int. CI.:

A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.09.2016 PCT/US2016/052493**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17049295**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2016 E 16847549 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2022 EP 3349743**

(54) Título: **Métodos y composiciones de inhibición de la interacción de DCN1-UBC12**

(30) Prioridad:

18.09.2015 US 201562220683 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.09.2022

(73) Titular/es:

ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL (50.0%)
262 Danny Thomas Place
Memphis, TN 38105, US y
MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER (50.0%)

(72) Inventor/es:

MIN, JAEKI;
SCOTT, DANIEL, C.;
BHASIN, DEEPAK;
SCHULMAN, BRENDA, A.;
SINGH, BHUVANESH;
HAMMILL, JARED, T. y
GUY, R., KIPLIN

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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 de inhibición de la interacción de DCN1-UBC12

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/220.683, presentada el 18 de septiembre de 2015.

Declaración con respecto a la investigación patrocinada federalmente

Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno con los números de subvención F32GM113310 otorgada por el National Institute of General Medical Sciences (NIGMS)/National Institutes of Health (NIH) y CA008748 otorgada por los National Institutes of Health (NIH). El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

Antecedentes

Las rutas de modificación de proteína similar a ubiquitina (UBL) han surgido como dianas importantes para el descubrimiento de fármacos en función de sus amplios papeles en la regulación, y en los éxitos clínicos y preclínicos de inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib o carfelzomib), inhibidores de E3 y el inhibidor de NEDD8 E1 (MLN4924) (por ejemplo, véase Ciechanover, A. *Bioorg Med Chem* 2013, 21:3400; y Bassermann, F.; Eichner, R.; Pagano, M. *Biochim Biophys Acta* 2014 1843(1):150-62). Estos inhibidores químicos de las rutas de UBL también han demostrado ser sondas esenciales para diseccionar redes reguladoras multifactoriales que eran opacas a los enfoques genéticos.

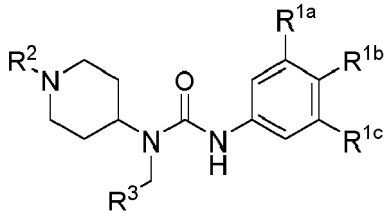
Actualmente, los fármacos aprobados por la FDA que se dirigen al sistema de ubiquitina-proteasoma (UPS), bortezomib y carfilzomib, bloquean completamente la actividad del proteasoma (véase Petroski, M.D.: y Deshaies, R.J. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2005, 6:9; da Silva, S.R, *et al*. J. Med. Chem. 2013, 56:2165; Hideshima, T., *et al*. Cancer Res. 2001, 61:3071; Shi, D.; y Grossman, S.R. Cancer Biol. Ther. 2010, 10:737). Clínicamente, esto conduce a toxicidad; el 50 % de la población de pacientes que toma cualquier inhibidor del proteasoma presenta acontecimientos adversos hematológicos de grado 3 (trombocitopenia y neutropenia) y casi el 15 % padece acontecimientos adversos de grado 4 (potencialmente mortales) (véase Jagannath, S., *et al*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012, 12:310; Siegel, D.S., *et al*., Blood 2012, 120:2817; Curran, M.P.; y McKeage, K. Drugs 2009, 69:859). Sin embargo, actualmente no hay agentes terapéuticos disponibles que se dirijan específicamente a componentes del sistema de UBL tales como la interacción de DCN1-UBC12.

La función de DCN1 es unirse al extremo N-terminal acetilado de UBC12 (una enzima E2 para la UBL NEDD8) y la familia de proteínas “culina (o CUL)” para actuar como una modificación de NEDD8 promotora de co-E3 (nedilación) de las CUL (véase Kurz, T., *et al*. Mol. Cell 2008, 29:23; Scott, D. C., *et al*. Mol. Cell 2010, 39:784; Kim, A. Y. *et al*. J. Biol. Chem. 2008, 283:33211; y Scott, D. C., *et al*. Science 2011, 334:674). DCN1 es parte de un sistema de señalización dinámico que regula la ligadura tanto de NEDD8 como de ubiquitina (UB), que están entre más de una docenas de UBL humanas que modifican y regulan dinámicamente de manera postraduccional las funciones de miles de proteínas eucariotas diferentes. Se cree que la inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 podría regular la actividad de CRL sin bloquear completamente la nedilación y proporcionar compuestos eficaces con menos efectos inespecíficos graves y toxicidad en relación con los fármacos existentes que se dirigen al sistema de UPS (véase Sun, Y. Neoplasia 2006, 8:645; Petroski, M.D., y Deshaies, R.J. Nat Rev Mol Cell Biol 2005, 6:9; Nakayama, K.I.; y Nakayama, K. Nat Rev Cancer 2006, 6:369).

A pesar de los avances en la regulación por moléculas pequeñas de las rutas de modificación de UBL, todavía hay una escasez de compuestos que sean inhibidores potentes, eficaces y selectivos de la nedilación de culina y también eficaces en el tratamiento de la expresión de *DCN1* aberrante asociada con carcinomas de células escamosas y otros cánceres y enfermedades en las que está implicada la desregulación de la nedilación dependiente de DCN1. Estas necesidades y otras necesidades se satisfacen por la presente invención.

Sumario

De acuerdo con el(los) propósito(s) de la invención, tal como se realiza y se describe ampliamente en el presente documento, son compuestos útiles como inhibidores de la interacción de DCN1-UBC12, inhibidores de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1, métodos de preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, métodos de tratamiento de trastornos usando los compuestos y composiciones dados a conocer, métodos de tratamiento de trastornos asociados con una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12, métodos de tratamiento de trastornos asociados con una disfunción de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1, métodos de anticoncepción masculina que comprenden los compuestos y composiciones dados a conocer, y kits que comprenden los compuestos y composiciones dados a conocer. En consecuencia, en un aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

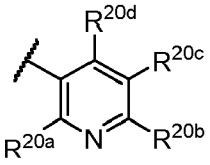


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$;

R^3 es Ar^1 o $-$(alquil C_1-C_3)-Ar^1; y

en donde Ar^1 es fenilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$, o es piridinilo que tiene una estructura representada por una fórmula:



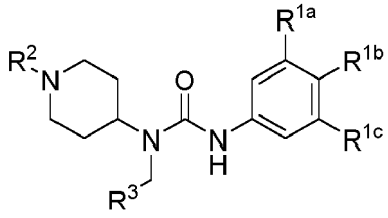
en donde cada uno de R^{20}a, R^{20}b, R^{20}c y R^{20}d se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, siempre que al menos uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sea hidrógeno,

en donde cuando R^3 es Ar^1, R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, y

en donde cuando R^3 es -(alquil C_1-C_3)-Ar^1, R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_6)-CF_3, -(alquil C_1-C_6)-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-heteroarilo o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y en donde R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$.

En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección viral o bacteriana.

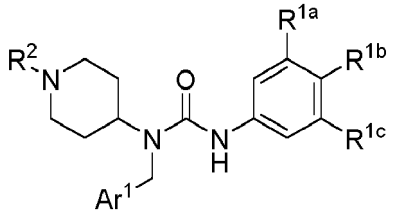
Para evitar dudas, en los siguientes pasajes dado a conocer significa “no según la invención”. Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3, $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo, $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico), o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno,

-OH, -SCF_3,-SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$ y -$N(CH_3)_2$; R^3 es alquilo C_1-C_8; alcoxialquilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8); o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1; Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$NHC(O)CH_2Cl$, -$NHSO_2CH=CH_2$, -$NHC(O)CH=CH_2$ y -$(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -(CH_2)-fenilo, -(CH_2)-piridinilo, -(CH_2)-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, -SCF_3, -SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$ o -$N(CH_3)_2$; R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$NHC(O)CH_2Cl$, -$NHSO_2CH=CH_2$, -$NHC(O)CH=CH_2$ y -$(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se dan a conocer métodos para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada, que comprenden la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la interacción de DCN1-UBC12, en donde el compuesto es un compuesto dado a conocer.

También se dan a conocer métodos para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, que comprenden la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la interacción de DCN1-UBC12, en donde el compuesto es un compuesto dado a conocer.

También se dan a conocer métodos para el tratamiento de una infección viral o bacteriana, que comprenden la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la interacción de DCN1-UBC12, en donde el compuesto es un compuesto dado a conocer.

También se dan a conocer métodos para la anticoncepción masculina, que comprenden la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la interacción de DCN1-UBC12, en donde el compuesto es un compuesto dado a conocer.

También se dan a conocer métodos para inhibir en al menos una célula la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1, que comprende la etapa de poner en contacto la al menos una célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto que es un inhibidor de la interacción de DCN1-UBC12, en donde el compuesto es un compuesto dado a conocer.

También se dan a conocer kits que comprenden al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más de: (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la proliferación celular; (b) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (c) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (d) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la interacción de DCN1-UBC12; o (e) al menos un agente que se sabe que trata una enfermedad de proliferación celular incontrolada; o (f) instrucciones para tratar una enfermedad de proliferación celular incontrolada.

También se dan a conocer kits que comprenden al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más de: (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la interacción de DCN1-UBC12;

(d) al menos un agente que se sabe que trata una enfermedad neurodegenerativa; o (e) instrucciones para tratar una enfermedad neurodegenerativa.

También se dan a conocer kits que comprenden al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más de: (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la interacción de DCN1-UBC12; (d) al menos un agente que se sabe que trata una infección viral o bacteriana; o (e) instrucciones para tratar una infección viral o bacteriana.

También se dan a conocer kits que comprenden al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más de: (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la interacción de DCN1-UBC12; (d) al menos un agente que se sabe que se usa como anticonceptivo masculino; o (e) instrucciones para efectuar la anticoncepción masculina.

También se dan a conocer usos de un compuesto dado a conocer, un producto de fabricación dado a conocer o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12.

También se dan a conocer usos de un compuesto dado a conocer, un producto de fabricación dado a conocer o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con una disfunción de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1.

También se dan a conocer usos de un compuesto dado a conocer, un producto de fabricación dado a conocer o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para la anticoncepción masculina.

También se dan a conocer métodos para la fabricación de un medicamento para inhibir la interacción de DCN1-UBC12 en un mamífero que comprenden combinar al menos un compuesto dado a conocer o al menos un producto dado a conocer con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

También se dan a conocer métodos para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1 en un mamífero que comprende combinar al menos un compuesto dado a conocer o al menos un producto dado a conocer con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

También se dan a conocer métodos para la fabricación de un medicamento para la anticoncepción masculina en un mamífero que comprende combinar al menos un compuesto dado a conocer o al menos un producto dado a conocer con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aunque los aspectos de la presente invención pueden describirse y reivindicarse en una clase legal particular, tal como la clase legal del sistema, esto es solo por conveniencia y un experto en la técnica comprenderá que cada aspecto de la presente invención puede describirse y reivindicarse en cualquier clase legal. A menos que se establezca expresamente lo contrario, de ninguna manera se pretende que cualquier método o aspecto expuesto en el presente documento se interprete como que requiere que sus etapas se realicen en un orden específico. En consecuencia, cuando una reivindicación de método no establece 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 cualquier aspecto. Esto es válido para cualquier posible base no expresa para la interpretación, incluyendo cuestiones de lógica con respecto a la disposición de etapas o flujo operativo, significado simple derivado de la organización gramatical o puntuación, o el número o tipo de aspectos descritos en la memoria descriptiva.

Breve descripción de las figuras

Las figuras adjuntas, que se incorporan en y constituyen una parte de esta memoria descriptiva, ilustran varios aspectos y, junto con la descripción, servir para explicar los principios de la invención.

La figura 1 muestra una representación esquemática de la cascada general trienzimática de la nedilación.

La figura 2 muestra una estructura cristalina representativa de un complejo de ligadura NEDD8 atrapado que ilustra el reconocimiento de acetil-UBC12 por DCN1 y su importancia para la modificación por NEDD8 selectiva de culina-RING ligasas.

La figura 3A y la figura 3B muestran imágenes representativas relacionadas con el desarrollo de un ensayo de TR-FRET adecuado para un cribado de alto rendimiento. Específicamente, la figura 3A muestra una representación esquemática del ensayo de TR-FRET para la unión de DCN1 a $UBC12^{NAc}$. La figura 3B muestra una curva de respuesta a la dosis representativa del péptido $UBC12^{NAc}$ sin marcar. En el ensayo, los inhibidores deseados

presentarán una señal de FRET baja.

La figura 4A y la figura 4B muestran imágenes representativas pertenecientes al ensayo de pulso-persecución que monitoriza la nedilación con NEDD8 marcado. La figura 4C muestra una curva de dosis-respuesta representativa para el ensayo de pulso-persecución.

La figura 5A y la figura 5B muestran imágenes representativas pertenecientes al cribado de alto rendimiento. Específicamente, se muestran un diagrama de flujo de cribado de alto rendimiento (5A) y los datos sin procesar de compuestos cribados (5B).

Las figuras 6A-D muestran datos representativos para la inhibición dependiente de la dosis de la interacción de DCN1-UBC12^{NAc} de los compuestos B7, E1 y F1 usando el método de ensayo de TR-FRET descrito en el presente documento. Específicamente, se muestran estructuras representativas (6A), la inhibición de la unión de DCN1-UBC12 (6B), la inhibición dependiente de la dosis de la transferencia de NEDD8 marcado desde UBC12 hasta CUL2^{CTD}-RBX2 usando el método de ensayo de nedilación por pulso-persecución descrito en el presente documento (6C) y la superposición de estructuras cristalinas de rayos X (1,7-2,0 Å res) de DCN1 unido a UBC12^{NAc} o miembros representativos de los compuestos (6D). La figura muestra que cada uno de estos tres compuestos es capaz de ocupar el bolsillo de unión seleccionado como diana.

La figura 7 muestra imágenes representativas que ilustran los centros estereogénicos de los diastereómeros *cis* y *trans* asignados por análisis de la constante de acoplamiento de 1H-RMN.

La figura 8 muestra datos representativos que ilustran la validación bioquímica y caracterización de B7. Específicamente, se muestra la dependencia de la presencia de DCN1 para la inhibición de la nedilación por el compuesto B7.

La figura 9A y la figura 9B muestran imágenes representativas relacionadas con el desarrollo de una relación de estructura-actividad (SAR) de la serie representada por B7 (la serie 329). Específicamente, la figura 9A muestra una superposición de B7 y la estructura cristalina del sitio seleccionado como diana (en el bolsillo de DCN1-UBC12^{NAc}) para la unión de los inhibidores dados a conocer. La figura 9B muestra regiones de la serie 329 que se seleccionaron como diana para la optimización.

La figura 10 muestra un resumen de las ganancias de potencia para la serie 1, representado por el compuesto B7.

La figura 11A y la figura 11B muestran datos representativos que ilustran que el compuesto A7 y el compuesto A18, pero no el compuesto A280, reducen los niveles de culinas nediladas con los efectos más pronunciados sobre los niveles de CUL1 y CUL3 nediladas en células cancerosas HCC95.

La figura 12A y la figura 12B muestran datos representativos que ilustran que A7 inhibe selectivamente DCN1 y DCN2 con respecto a DCN3, DCN4 y DCN5.

Las figuras 13A-C muestran imágenes representativas que ilustran que los compuestos A15 (10 μM en las células) y A83 (3 μM en las células) afectan a la maduración de endosomas. Específicamente, las imágenes demuestran la acumulación de vesículas positivas para LAMP1 grandes cuando se tratan con los compuestos A15 (parte superior) o A83 (parte inferior) (13B), pero no cuando se tratan con DMSO (13A) o el control negativo (13C).

Las figuras 14A-D muestran imágenes representativas de microscopía electrónica de células U-2 OS tratadas con compuestos, que demuestran la presencia de grandes estructuras vacuolares. Específicamente, se muestran imágenes de DMSO (14A) y compuestos A15 (14B), A7 (14C) y A3 (14D).

La figura 15 muestra datos representativos que ilustran la selectividad inespecífica de los compuestos A7, A18 y A280.

La figura 16A y la figura 16B muestran datos representativos que indican que las reducciones mediadas por el compuesto A7 en la nedilación de CUL evitan el crecimiento independiente de anclaje de una línea celular de carcinoma amplificada por DCN1. Específicamente, la figura 16A muestra pocillos representativos del ensayo de crecimiento en agar blando que muestra que el compuesto A7 10 μM y el compuesto A18, pero no el compuesto A280, inhiben el crecimiento independiente de anclaje de las células HCC95. La figura 16B muestra la cuantificación de resultados de la figura 16A.

Las figuras 17A-D muestran datos representativos que ilustran las propiedades farmacocinéticas en plasma *in vivo* del compuesto A7 (17A) y la dosificación intravenosa (17B), dosificación oral (17C) y dosificación oral prolongada (17D) del compuesto A7.

La figura 18 muestra una imagen representativa de los grupos de estudio de espermatogénesis.

Se expondrán ventajas adicionales de la invención en parte en la descripción que sigue, y en parte resultarán obvias

a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se realizarán y lograrán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo a modo de ejemplo y explicativas y no son restrictivas de la invención, tal como se reivindica.

Descripción

La presente invención puede entenderse más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada de la invención y los ejemplos incluidos en la misma.

A. Definiciones

Como se usa en el presente documento, la nomenclatura de compuestos, incluyendo compuestos orgánicos, puede proporcionarse usando nombres comunes, recomendaciones de la IUPAC, IUBMB o CAS para la nomenclatura. Cuando están presentes una o más características estereoquímicas, pueden emplearse reglas de Cahn-Ingold-Prelog para la estereoquímica para designar la prioridad estereoquímica, especificación E/Z, y similares. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la estructura de un compuesto si se le da un nombre, o bien por reducción sistémica de la estructura del compuesto usando convenciones de nomenclatura, o bien mediante software disponible comercialmente, tal como CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, U.S.A.).

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “a”, “una” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a “un grupo funcional”, “un alquilo” o “un residuo” incluye mezclas de dos o más de tales grupos funcionales, alquilos o residuos, y similares.

Los intervalos pueden expresarse en el presente documento como desde “aproximadamente” un valor particular, y/o hasta “aproximadamente” otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, un aspecto adicional incluye desde el valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “aproximadamente”, se entenderá que el valor particular forma un aspecto adicional. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos ambos en relación con el otro punto final, e independientemente del otro punto final. También se entiende que hay varios valores dados a conocer en el presente documento, y que cada valor también se da a conocer en el presente documento como “aproximadamente” ese valor particular además del propio valor. Por ejemplo, si se da a conocer el valor “10”, entonces también se da a conocer “aproximadamente 10”. También se entiende que cada unidad entre dos unidades particulares también se da a conocer. Por ejemplo, si se dan a conocer 10 y 15, entonces 11, 12, 13 y 14 también se dan a conocer.

Las referencias en la memoria descriptiva y las reivindicaciones finales a partes en peso de un elemento o componente particular en una composición indican la razón de peso entre el elemento o componente y cualquier otro elemento o componente en la composición o artículo para el que se expresa una parte en peso. Por lo tanto, en un compuesto que contiene 2 partes en peso de componente X y 5 partes en peso de componente Y, X e Y están presentes en una razón en peso de 2:5, y están presentes en tal razón independientemente de si los componentes adicionales están contenidos en el compuesto.

Un porcentaje en peso (% en peso) de un componente, a menos que se establezca específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o circunstancia descrito posteriormente puede producirse o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un ave, un reptil o un anfibio. Por lo tanto, el sujeto de los métodos dados a conocer en el presente documento puede ser un ser humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica una edad o sexo particular. Por lo tanto, sujetos adultos y recién nacidos, así como fetos, ya sean macho o hembra, se pretende que estén cubiertos. En un aspecto, el sujeto es un mamífero. Un paciente se refiere a un sujeto aquejado de una enfermedad o trastorno. El término “paciente” incluye sujetos humanos y veterinarios. En algunos aspectos de los métodos dados a conocer, al sujeto se le ha diagnosticado una necesidad de tratamiento de uno o más trastornos, por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa o enfermedad de proliferación celular incontrolada, asociada con la interacción de DCN1-UBC12 antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método dado a conocer, al sujeto se le ha diagnosticado una necesidad de inhibición de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1 antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método dado a conocer, al sujeto se le ha diagnosticado un trastorno de proliferación celular incontrolada, por ejemplo, un cáncer, antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método dado a conocer, al sujeto se le ha diagnosticado un trastorno neurodegenerativo antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método dado a conocer, el sujeto se ha identificado con un trastorno tratable inhibiendo la interacción de DCN1-UBC12 antes de la etapa de administración.

En algunos aspectos del método dado a conocer, el sujeto se ha identificado con un trastorno tratable inhibiendo la actividad de la culina-RING ligasa mediada por DCN1 antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método dado a conocer, el sujeto se ha identificado con una infección bacteriana o viral antes de la etapa de administración. En algunos aspectos del método dado a conocer, el sujeto ha sido identificado con una necesidad de anticoncepción masculina. En un aspecto, un sujeto puede tratarse profilácticamente con un compuesto o composición dada a conocer en el presente documento, como se comenta en otra parte en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere al manejo médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, afección patológica o trastorno. Este término incluye tratamiento activo, es decir, tratamiento dirigido específicamente hacia la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno, y también incluye tratamiento causal, es decir, tratamiento dirigido hacia la eliminación de la causa de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado. Además, este término incluye tratamiento paliativo, es decir, tratamiento diseñado para el alivio de los síntomas en lugar de curar la enfermedad, afección patológica o trastorno; tratamiento preventivo, es decir, tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado; y tratamiento de apoyo, es decir, tratamiento empleado para complementar otra terapia específica dirigida hacia la mejora de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado. En diversos aspectos, el término cubre cualquier tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero (por ejemplo, un ser humano), e incluye: (i) prevenir que se produzca la enfermedad en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero al que aún no se le ha diagnosticado que la tiene; (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (iii) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad. En un aspecto, el sujeto es un mamífero tal como un primate y, en un aspecto adicional, el sujeto es un ser humano. El término "sujeto" también incluye animales domesticados (por ejemplo, gatos, perros, etc.), ganado (por ejemplo, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratón, conejo, rata, cobaya, mosca de la fruta, etc.).

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" o "prevención" se refiere a excluir, evitar, obviar, contrarrestar, detener o dificultar que algo ocurra, especialmente por acción anticipada. Se entiende que cuando se usan reducir, inhibir o prevenir en el presente documento, a menos que se indique específicamente lo contrario, el uso de las otras dos palabras también se da a conocer expresamente.

Como se usa en el presente documento, el término "diagnosticado" significa que se ha sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y se encontró que tenía una afección que puede diagnosticarse o tratarse por los compuestos, composiciones o métodos dados a conocer en el presente documento. Por ejemplo, "diagnosticado con un trastorno tratable inhibiendo la interacción de DCN1-UBC12" significa que se ha sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y se encontró que tenía una afección que puede diagnosticarse o tratarse mediante un compuesto o composición que puede inhibir la interacción de DCN1-UBC12. Como ejemplo adicional, "diagnosticado con la necesidad de inhibir la interacción de DCN1-UBC12" se refiere a haberse sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y se encontró que tenía una afección caracterizada por una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12. Tal diagnóstico puede ser en referencia a un trastorno, tal como una enfermedad neurodegenerativa, y similares, como se comenta en el presente documento. Por ejemplo, el término "diagnosticado con una necesidad de tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada" se refiere a haberse sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y se encontró que tenía una afección de proliferación celular incontrolada, por ejemplo, un cáncer, que pueden tratarse mediante diversos agentes o métodos terapéuticos, incluyendo, pero sin limitarse a, los compuestos y/o productos dados a conocer de los métodos de fabricación dados a conocer. Por ejemplo, "diagnosticado con una necesidad de tratamiento de uno o más trastornos de proliferación celular incontrolada asociados con una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12" significa que se ha sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y se encontró que tenía uno o más trastornos de proliferación celular incontrolada, por ejemplo, un cáncer, asociado con una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12.

Como se usa en el presente documento, la frase "identificado como que necesita tratamiento para un trastorno", o similar, se refiere a la selección de un sujeto basándose en la necesidad de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, puede identificarse que un sujeto tiene una necesidad de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, un trastorno relacionado con una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12) basándose en un diagnóstico anterior por un experto y después de eso someterse a tratamiento para el trastorno. Se contempla que la identificación pueda, en un aspecto, realizarse por una persona diferente de la persona que realiza el diagnóstico. También se contempla, en un aspecto adicional, que la administración pueda realizarse por uno que posteriormente realizó la administración.

Como se usa en el presente documento, los términos "administrar" y "administración" se refieren a cualquier método para proporcionar una preparación farmacéutica a un sujeto. Tales métodos los conocen bien los expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraaural, administración intracerebral, administración rectal, administración sublingual, administración bucal y administración parenteral, incluyendo inyectable tal como administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En diversos aspectos, una preparación puede administrarse terapéuticamente; es decir, administrarse para tratar una enfermedad o afección existente. En diversos aspectos adicionales, una preparación puede administrarse

profilácticamente; es decir, administrarse para la prevención de una enfermedad o afección.

El término “poner en contacto” como se usa en el presente documento se refiere a llevar un compuesto dado a conocer y una célula, una(s) proteína(s) diana (por ejemplo, las proteínas DCN1-UBC12), u otra entidad biológica juntas de tal manera que el compuesto pueda afectar a la actividad de la diana, o bien directamente; por ejemplo, interaccionando con la(s) propia(s) proteína(s) diana, o bien indirectamente; es decir, interaccionando con otra molécula, cofactor, factor o proteína de la que depende la actividad de la diana.

Como se usa en el presente documento, los términos “cantidad eficaz” y “cantidad efectiva” se refieren a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado deseado o para tener un efecto sobre una afección no deseada. Por ejemplo, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto sobre síntomas no deseados, pero generalmente es insuficiente para provocar efectos secundarios adversos. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo el trastorno que está tratándose 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; la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las artes médicas. Por ejemplo, está bien dentro de la habilidad de la técnica comenzar las dosis de un compuesto a niveles inferiores a 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 puede dividirse en múltiples dosis para fines de administración. En consecuencia, las composiciones de dosis individual pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. La dosificación puede ajustarla el médico individual en caso de contraindicaciones. La dosificación puede variar, y puede administrarse en una o más administraciones de dosis diarias, durante uno o varios días. Puede encontrarse orientación en la bibliografía para las dosificaciones apropiadas para clases dadas de productos farmacéuticos. En diversos aspectos adicionales, una preparación puede administrarse en una “cantidad profilácticamente eficaz”; es decir, una cantidad eficaz para la prevención de una enfermedad o afección.

Como se usa en el presente documento, “kit” significa una colección de al menos dos componentes que constituyen el kit. Juntos, los componentes constituyen una unidad funcional para un propósito dado. Los componentes de miembros individuales pueden envasarse físicamente juntos o por separado. Por ejemplo, un kit que comprende instrucciones para usar el kit puede incluir o no físicamente las instrucciones con otros componentes de miembros individuales. En su lugar, las instrucciones pueden suministrarse como un componente de miembro separado, ya sea en forma de papel o en forma electrónica que puede suministrarse en un dispositivo de memoria legible por ordenador o descargarse de un sitio web de Internet, o como presentación grabada.

Como se usa en el presente documento, “instrucción/instrucciones” significa documentos que describen materiales o metodologías relevantes pertenecientes a un kit. Estos materiales pueden incluir cualquier combinación de los siguientes: información de antecedentes, lista de componentes y su información de disponibilidad (información de adquisición, etc.), protocolos breves o detallados para usar el kit, solucionar problemas, referencias, soporte técnico, y cualquier otro documento relacionado. Las instrucciones pueden suministrarse con el kit o como un componente de miembro separado, o bien en forma de papel o bien en forma electrónica que puede suministrarse en un dispositivo de memoria legible por ordenador o descargarse de un sitio web de Internet, o como presentación grabada. Las instrucciones pueden comprender uno o múltiples documentos, y pretenden incluir actualizaciones futuras.

Como se usa en el presente documento, los términos “agente terapéutico” incluyen cualquier compuesto o composición de materia biológicamente activa sintética o que se produce de manera natural que, cuando se administra a un organismo (humano o animal no humano), induce un efecto farmacológico, inmunogénico y/o fisiológico deseado por acción local y/o sistémica. Por lo tanto, el término abarca aquellos compuestos o productos químicos tradicionalmente considerados como fármacos, vacunas y productos biofarmacéuticos incluyendo moléculas tales como proteínas, péptidos, hormonas, ácidos nucleicos, constructos génicos y similares. Se describen ejemplos de agentes terapéuticos en referencias bibliográficas bien conocidas tales como el Merck Index (14ª edición), el Physicians' Desk Reference (64ª edición) y The Pharmacological Basis of Therapeutics (12ª edición), e incluyen, sin limitación, medicamentos; vitaminas; suplementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento, la prevención, el diagnóstico, la curación o la mitigación de una enfermedad o afección; sustancias que afectan a la estructura o función del cuerpo, o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de haberse colocado en un entorno fisiológico. Por ejemplo, el término “agente terapéutico” incluye compuestos o composiciones para su uso en todas las áreas terapéuticas principales, incluyendo, 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 neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, antagonistas, agentes bloqueantes de neuronas, agentes anticolinérgicos y colinomiméticos, agentes antimuscarínicos y muscarínicos, antiadrenérgicos, antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, hormonas y nutrientes, antiartríticos, agentes antiasmáticos, anticonvulsivos, antihistamínicos, antinauseas, antineoplásicos, antipruríticos, antipiréticos; antiespasmódicos, preparaciones cardiovasculares (incluyendo bloqueantes de canales de calcio, beta-bloqueantes, agonistas beta y antiarritmáticos), antihipertensivos, diuréticos, vasodilatadores; estimulantes del sistema nervioso central; preparaciones para la tos y el resfriado;

descongestionantes; diagnósticos; hormonas; estimulantes del crecimiento óseo e inhibidores de la resorción ósea; inmunosupresores; relajantes musculares; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; proteínas, péptidos, y fragmentos de los mismos (o bien que se producen de manera natural, sintetizados químicamente o bien producidos recombinantemente); y moléculas de ácido nucleico (formas poliméricas de dos o más nucleótidos, o bien ribonucleótidos (ARN) o bien desoxirribonucleótidos (ADN) incluyendo moléculas tanto bicatenarias como monocatenarias, constructos génicos, vectores de expresión, moléculas antisentido y similares), moléculas pequeñas (por ejemplo, doxorrubicina) y otras macromoléculas biológicamente activas tales como, por ejemplo, proteínas y enzimas. El agente puede ser un agente biológicamente activo usado en aplicaciones médicas, incluyendo veterinarias, y en agricultura, tal como con plantas, así como otras áreas. El término agente terapéutico también incluye, sin limitación, medicamentos; vitaminas; suplementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento, la prevención, el diagnóstico, la curación o la mitigación de una enfermedad o afección; o sustancias que afectan a la estructura o función del cuerpo; o profármacos, que se vuelven biológicamente activos o más activos después de haberse colocado en un entorno fisiológico predeterminado.

Como se usa en el presente documento, se pretende que "CI_{50}" se refiera a la concentración de una sustancia (por ejemplo, un compuesto o un fármaco) que se requiere para el 50 % de inhibición de un proceso biológico, o componente de un proceso, incluyendo una proteína, subunidad, orgánulo, ribonucleoproteína, etc. Por ejemplo, CI_{50} se refiere a la mitad de la concentración inhibidora (CI) máxima (50 %) de una sustancia como se determina en un ensayo adecuado. Por ejemplo, puede determinarse una CI_{50} para inhibir la interacción de DCN1-UBC12 en un sistema de ensayo *in vitro*.

El término "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es biológicamente o de otro modo no deseado, es decir, sin provocar un nivel inaceptable de efectos biológicos no deseados o interaccionar de manera perjudicial.

Como se usa en el presente documento, el término "derivado" se refiere a un compuesto que tiene una estructura derivada de la estructura de un compuesto original (por ejemplo, un compuesto dado a conocer en el presente documento) y cuya estructura es suficientemente similar a las dadas a conocer en el presente documento y, basándose en esa similitud, un experto en la técnica esperaría que presente las mismas o similares actividades y utilidades que los compuestos reivindicados, o que indujera, como precursor, las mismas o similares actividades y utilidades que los compuestos reivindicados. Los derivados a modo de ejemplo incluyen sales, ésteres, amidas, sales de ésteres o amidas, y N-óxidos de un compuesto original.

Como se usa en el presente documento, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles, así como a polvos estériles para su reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes, tales como monoestearato de aluminio y gelatina, que retrasan la absorción. Se preparan formas de depósito inyectables formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Dependiendo de la razón de fármaco con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Se preparan también formulaciones inyectables de depósito atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otros medios inyectables estériles justo antes de su uso. Los portadores inertes adecuados pueden incluir azúcares tales como lactosa. Deseablemente, al menos el 95 % en peso de las partículas del principio activo tienen un tamaño de partícula eficaz en el intervalo de 0,01 a 10 micrómetros.

Un residuo de una especie química, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones finales, se refiere al resto que es el producto resultante de la especie química en un esquema de reacción particular o formulación o producto químico posterior, independientemente de si el resto se obtiene realmente a partir de la especie química. Por lo tanto, un residuo de etilenglicol en un poliéster se refiere a una o más unidades de $-OCH_2CH_2O-$ en el poliéster, independientemente de si se usó etilenglicol para preparar el poliéster. De manera similar, un residuo de ácido sebácico en un poliéster se refiere a uno o más restos $-CO(CH_2)_8CO$ en el poliéster, independientemente de si el residuo se obtiene haciendo reaccionar ácido sebácico o un éster del mismo para obtener el poliéster.

Como se usa en el presente documento, se considera que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes

acíclicos y cíclicos, ramificado 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 e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta divulgación, los heteroátomos, tales como nitrógeno, puede tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Esta divulgación no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. Además, los términos "sustitución" o "sustituido con" incluyen la condición implícita de que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta espontáneamente transformación tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc. También se contempla que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar además opcionalmente sustituidos (es decir, sustituidos o no sustituidos adicionalmente).

Al definir diversos términos, "A^1", "A^2", "A^3" y "A^4" se usan en el presente documento como símbolos genéricos para representar diversos sustituyentes específicos. Estos símbolos pueden ser cualquier sustituyente, no limitado a los dados a conocer en el presente documento, y cuando se definen como ciertos sustituyentes en un caso, pueden, en otro caso, definirse como algunos otros sustituyentes.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, indica un resto hidrocarbonado que puede ser de cadena lineal (es decir, no ramificado), ramificado o cíclico (incluyendo condensado, con puesto y policíclico espirocondensado) y puede estar completamente saturado o puede contener una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono. Los grupos alifáticos incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo y alquinilo lineales o ramificados, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, 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 es acíclico. El grupo alquilo puede estar ramificado o no ramificado. El grupo alquilo también puede estar sustituido o no sustituido. Por ejemplo, el grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, como se describe en el presente documento. Un grupo "alquilo inferior" es un grupo alquilo que contiene de uno a seis (por ejemplo, de uno a cuatro) átomos de carbono.

A lo largo de la memoria descriptiva, "alquilo" se usa generalmente para referirse tanto a grupos alquilo no sustituidos como a grupos alquilo sustituidos; sin embargo, los grupos alquilo sustituidos también se mencionan específicamente en el presente documento identificando el/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. El término "alcoxialquilo" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos alcoxilo, como se describe a continuación. El término "alquilamino" se refiere específicamente a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos amino, como se describe a continuación, y similares. Cuando se usa "alquilo" en un caso y se usa un término específico tal como "alcohol alquílico" en otro, no se pretende que implique que el término "alquilo" tampoco se refiera a términos específicos tales como "alcohol alquílico" y similares.

Esta práctica también se usa para otros grupos descritos en el presente documento. Es decir, mientras que un término tal como "cicloalquilo" se refiere a restos cicloalquilo no sustituidos y sustituidos, los restos sustituidos pueden, además, identificarse específicamente en el presente documento; por ejemplo, un cicloalquilo sustituido particular puede denominarse, por ejemplo, un "alquilcicloalquilo". De manera similar, un alcoxi sustituido puede denominarse específicamente, por ejemplo, un "alcoxi halogenado", un alquenilo sustituido particular puede ser, por ejemplo, un "alcohol alquenílico", y similares. De nuevo, la práctica de usar un término general, tal como "cicloalquilo", y un término específico, tal como "alquilcicloalquilo", no se pretende que implique que el término general no incluya tampoco el término específico.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, es un anillo a base de carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo, y similares. El término "heterocicloalquilo" es un tipo de grupo cicloalquilo como se definió anteriormente, y se incluye dentro del significado del término "cicloalquilo", donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquilo y el grupo heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol como se describe en el presente documento.

El término "grupo polialquileno" como se usa en el presente documento es un grupo que tiene dos o más grupos CH_2 unidos entre sí. El grupo polialquileno puede representarse por la fórmula $-(CH_2)_a-$, donde "a" es un número entero de

desde 2 hasta 500.

Los términos “alcoxi” y “alcoxilo”, como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo o cicloalquilo unido a través de un enlace éter; es decir, un grupo “alcoxi” puede definirse como -OA^1 donde 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 -OA^1-OA^2 u -OA^1-$(OA^2)_a$-OA^3, donde “a” es un número entero de desde 1 hasta 200 y A^1, A^2 y A^3 son grupos alquilo y/o cicloalquilo.

El término “alquenilo”, como se usa en el presente documento, es un grupo hidrocarbonado de desde 2 hasta 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Se pretende que estructuras asimétricas tales como $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ incluyan tanto los isómeros E como Z. Esto puede suponerse en las fórmulas estructurales en el presente documento que está presente un alqueno asimétrico, o puede indicarse explícitamente mediante el símbolo de enlace C=C. El grupo alquenilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, como se describe en el presente documento.

El término “cicloalquenilo”, como se usa en el presente documento, es un anillo a base de carbono no aromático compuesto por al menos tres átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, es decir, C=C. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, norbornenilo, y similares. El término “heterocicloalquenilo” es un tipo de grupo cicloalquenilo como se definió anteriormente, y se incluye dentro del significado del término “cicloalquenilo”, donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza con un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquenilo y el grupo heterocicloalquenilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol como se describe en el presente documento.

El término “alquinilo”, como se usa en el presente documento, es un grupo hidrocarbonado de 2 a 24 átomos de carbono con una fórmula estructural que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El grupo alquinilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol, como se describe en el presente documento.

El término “cicloalquinilo”, como se usa en el presente documento, es un anillo no aromático a base de carbono compuesto por al menos siete átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquinilo incluyen, pero no se limitan a, cicloheptinilo, ciclooctinilo, ciclononinilo, y similares. El término “heterocicloalquinilo” es un tipo de grupo cicloalquenilo como se definió anteriormente, y se incluye dentro del significado del término “cicloalquinilo”, donde al menos uno de los átomos de carbono del anillo se reemplaza por un heteroátomo tal como, pero sin limitarse a, nitrógeno, oxígeno, azufre o fósforo. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. El grupo cicloalquinilo y el grupo heterocicloalquinilo pueden estar sustituidos con uno o más grupos que incluyen, pero no limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol como se describe en el presente documento.

El término “grupo aromático”, como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura de anillo que tiene nubes cíclicas de electrones π deslocalizados por encima y por debajo del plano de la molécula, donde las nubes π contienen (4n+2) electrones. Una discusión adicional de la aromaticidad se encuentra en Morrison y Boyd, Organic Chemistry, (5ª ed., 1987), capítulo 13, titulado “Aromaticity”, páginas 477-497. El término “grupo aromático” incluye grupos arilo y heteroarilo.

El término “arilo”, como se usa en el presente documento, es un grupo que contiene cualquier grupo aromático a base de carbono que incluye, pero no se limita 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 no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, aldehído, amino, ácido carboxílico, éster, éter, haluro, hidroxilo, cetona, azida, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol como se describe en el presente documento. El término “biarilo” es un tipo específico de grupo arilo y se incluye en la definición de “arilo”. Biarilo se refiere a dos grupos arilo que están unidos entre sí a través de una estructura de anillo condensado, como en naftaleno, o están unidos a través de uno o más enlaces carbono-carbono, como en el bifenilo.

El término “aldehído”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula -C(O)H. A lo largo de esta memoria descriptiva, “C(O)” es una notación abreviada para un grupo carbonilo, es decir, C=O.

Los términos “amina” o “amino”, como se usan en el presente documento, están representados por la fórmula -NA^1A^2, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, hidrógeno o alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo,

cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo como se describe en el presente documento. Un ejemplo específico de amino es $-NH_2$.

El término “alquilamino”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula -NH(-alquilo) donde alquilo es un descrito en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo (sec-butil)amino, grupo (terc-butil)amino, grupo pentilamino, grupo isopentilamino, grupo (terc-pentil)amino, grupo hexilamino, y similares.

El término “dialquilamino”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-N(-alquil)_2$ donde alquilo es un descrito en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo diisobutilamino, grupo di(sec-butil)amino, grupo di(terc-butil)amino, grupo dipentilamino, grupo diisopentilamino, grupo di(terc-pentil)amino, grupo dihexilamino, grupo *N*-etil-*N*-metilamino, grupo *N*-metil-*N*-propilamino, grupo *N*-etil-*N*-propilamino y similares.

El término “ácido carboxílico” como se usa en el presente documento está representado por la fórmula -C(O)OH.

El término “éster”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-OC(O)A^1$ o $-C(O)OA^1$, donde A^1 puede ser alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo como se describe en el presente documento. El término “poliéster”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-(A^1O(O)C\text{-}A^2\text{-}C(O)O)_a-$ o $-(A^1O(O)C\text{-}A^2\text{-}OC(O))_a-$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo descrito en el presente documento y “a” es un número entero de desde 1 hasta 500. “Poliéster” es como el término usado para describir un grupo que se produce por la reacción entre un compuesto que tiene al menos dos grupos ácido carboxílico con un compuesto que tiene al menos dos grupos hidroxilo.

El término “éter”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula A^1OA^2, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo descrito en el presente documento. El término “poliéter”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-(A^1O\text{-}A^2O)_a-$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo descrito en el presente documento y “a” es un número entero de desde 1 hasta 500. Los ejemplos de grupos poliéter incluyen óxido de polietileno, óxido de polipropileno y óxido de polibutileno.

Los términos “halo”, “halógeno” o “haluro”, como se usa en el presente documento, puede usarse indistintamente y referirse a F, Cl, Br o I.

Los términos “pseudohaluro”, “pseudohalógeno” o “pseudohalo”, como se usa en el presente documento, pueden usarse indistintamente y se refieren a grupos funcionales que se comportan sustancialmente similar a los haluros. Tales grupos funcionales incluyen, a modo de ejemplo, grupos ciano, tiocianato, azido, trifluorometilo, trifluorometoxi, perfluoroalquilo y perfluoroalcoxi.

El término “heteroalquilo”, como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo que contiene al menos un heteroátomo. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero no se limitan a, O, N, Si, P y S, los átomos de nitrógeno, fósforo y azufre están opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Los heteroalquilos pueden estar sustituidos como se definió anteriormente para grupos alquilo.

El término “heteroarilo”, como se usa en el presente documento se refiere a un grupo aromático que tiene al menos un heteroátomo incorporado dentro del anillo del grupo aromático. Los ejemplos de heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo, donde N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos son sustituciones de heteroátomos permisibles. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido. El grupo heteroarilo puede estar sustituido con uno o más grupos que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, amino, éter, haluro, hidroxilo, nitro, sililo, sulfo-oxo o tiol como se describe en el presente documento. Los grupos heteroarilo pueden ser monocíclicos, o alternativamente sistemas de anillos condensados. Los grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furilo, imidazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, tienilo, piridinilo, pirrolilo, N-metilpirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzodioxolilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, 1,2-oxazol-4-ilo, 1,2-oxazol-5-ilo, 1,3-oxazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3-tiazol-4-ilopiridinilo y pirimidin-5-ilo.

Los términos “heterociclo” o “heterociclilo”, como se usan en el presente documento, puede usarse indistintamente y referirse a sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos individuales y multicíclicos en los que al menos uno de los miembros del anillo es distinto de carbono. Por lo tanto, el término es inclusivo de, pero no limitado a, “heterocicloalquilo”, heteroarilo”, “heterociclo bicíclico” y “heterociclo policíclico”. Heterociclo incluye piridina, pirimidina, furano, tiofeno, pirrol, isoxazol, isotiazol, pirazol, oxazol, tiazol, imidazol, oxazol, incluyendo, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,5-

oxadiazol y 1,3,4-oxadiazol, tiadiazol, incluyendo, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol y 1,3,4-tiadiazol, triazol, incluyendo, 1,2,3-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol, incluyendo 1,2,3,4-tetrazol y 1,2,4,5-tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, triazina, incluyendo 1,2,4-triazina y 1,3,5-triazina, tetrazina, incluyendo 1,2,4,5-tetrazina, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azetidina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, y similares.

El término “heterociclo bicíclico” o “heterociclilo bicíclico”“, como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillo en el que al menos uno de los miembros del anillo es distinto de carbono. Heterociclilo bicíclico abarca sistemas de anillos en los que un anillo aromático está condensado con otro anillo aromático, o un anillo aromático está condensado con un anillo no aromático. El heterociclilo bicíclico abarca sistemas de anillos, un anillo de benceno está condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo o un anillo de piridina está condensado con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo. Los grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, indolilo, indazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, benzofuranilo, quinolinilo, quinoxalinilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 3,4-dihidro-2H-cromenilo, 1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-ilo; 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-3-ilo; y 1H-pirazolo[3,2-b]piridin-3-ilo.

El término “heterocicloalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo alifático, parcialmente insaturado o totalmente saturado, de 3 a 14 miembros, incluyendo anillos individuales de 3 a 8 átomos y sistemas de anillos bicíclicos y tricíclicos. Los sistemas de anillo heterocicloalquilo incluyen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un heteroátomo de nitrógeno y azufre puede estar oxidado opcionalmente y un heteroátomo de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahidrofurilo.

El término “hidroxilo”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula -OH.

El término “cetona”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $A^1C(O)A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo como se describe en el presente documento.

El término “azida”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-N_3$.

El término “nitro”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-NO_2$.

El término “nitrilo”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula -CN.

El término “sililo”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $-SiA^1A^2A^3$, donde A^1, A^2, y A^3 puede ser, independientemente, hidrógeno o un alquilo, cicloalquilo, alcoxi, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo como se describe en el presente documento.

El término “sulfo-oxo”, como se usa en el presente documento, está representado por las fórmulas $-S(O)A^1$, $-S(O)_2A^1$, $-OS(O)_2A^1$ u $-OS(O)_2OA^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo como se describe en el presente documento. A lo largo de esta memoria descriptiva “S(O)” es una notación abreviada para S=O. El término “sulfonilo” se usa en el presente documento para referirse al grupo sulfo-oxo representado por la fórmula $-S(O)_2A^1$, donde A^1 puede ser hidrógeno o un alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo como se describe en el presente documento. El término “sulfona”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $A^1S(O)_2A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo como se describe en el presente documento. El término “sulfóxido”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula $A^1S(O)A^2$, donde A^1 y A^2 pueden ser, independientemente, un alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, cicloalquinilo, arilo o grupo heteroarilo como se describe en el presente documento.

El término “tiol”, como se usa en el presente documento, está representado por la fórmula -SH.

“R^1”, “R^2”, “R^3”, “R^n”, donde n es un número entero, como se usan en el presente documento, independientemente, presentan uno o más de los grupos enumerados anteriormente. Por ejemplo, si 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. Dependiendo 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, 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 estructura 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 incrustado o unido al segundo grupo.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos “opcionalmente

sustituidos". En general, el término "sustituido"", si está precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan por un sustituyente adecuado. A menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. También se contempla que, en ciertos aspectos, a menos que se indique expresamente lo contrario, los sustituyentes individuales pueden estar además opcionalmente sustituidos (es decir, sustituido o no sustituido adicionalmente).

El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertos aspectos, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines dados a conocer en el presente documento.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R°$; $-(CH_2)_{0-4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R°$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR°)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR°$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R°; -CH=CHPh, que puede estar sustituido con R°; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-piridilo que puede estar sustituido con R°; $-NO_2$; -CN; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)C(S)R°$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$; $-N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R°$; $-C(S)R°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR°$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$; $-C(S)NR°_2$; $-C(S)SR°$; $-SC(S)SR°$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $-C(O)C(O)R°$; $-C(O)CH_2C(O)R°$; $-C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0-4}SSR°$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$; $-(CH_2)_{0-4}0S(O)_2R°$; $-S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; $-N(R°)S(O)_2R°$; $-N(OR°)R°$; $-C(NH)NR°_2$; $-P(O)_2R°$; $-P(O)R°_2$; $-OP(O)R°_2$; $-OP(O)(OR°)_2$; $SiR°_3$; -(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)O-$N(R°)_2$; o -(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)$C(O)ON(R°)_2$, cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(anillo heteroarilo de 5-6 miembros), o anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomados junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o anillo de arilo de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

Sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^•$, -(haloR•), $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^•$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^•)_2$; -O(haloR•), -CN, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^•$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^•$, $-(CH_2)_{0-2}SR^•$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^•$, $-(CH_2)_{0-2}NR^•_2$, $-NO_2$, $-SiR^•_3$, $-OSiR^•_3$, $-C(O)SR^•$, -(alquileno C_{1-4} lineal o ramificado)$C(O)OR^•$ o $-SSR^•$, cada R• no está sustituido o cuando va precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O, =S, $=NNR*_2$, =NNHC(O)R*, =NNHC(O)OR*, $=NNHS(O)_2R*$, =NR*, =NOR*, $-O(C(R*_2))_{2-3}O-$ o $-S(C(R*_2))_{2-3}S-$, cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anilo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos vecinos sustituibles de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR*_2)_{2-3}O-$, cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo, parcialmente insaturado o de arilo saturado de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R* incluyen halógeno, - R•, -(haloR•), -OH, -OR•, -O(haloR•), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR•, $-NH_2$, -NHR•, $-NR•_2$ o $-NO_2$, cada R• no está sustituido o cuando va precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4}, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^†$, $-NR^†_2$, $-C(O)R^†$, $-C(O)OR^†$, $-C(O)C(O)R^†$, $-C(O)CH_2C(O)R^†$, $-S(O)_2R^†$, $-S(O)_2NR^†_2$, $-C(S)NR^†_2$, $-C(NH)NR^†_2$ o $-N(R^†)S(O)_2R^†$; cada Ra es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, -OPh no sustituido, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^†$, tomados junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 3-12 miembros no sustituido que tiene 0-4

heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

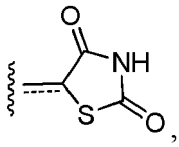
Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, -$R^{\bullet}$, -(halo$R^{\bullet}$), -OH, -$OR^{\bullet}$, -O(halo$R^{\bullet}$), -CN, -C(O)OH, -C(O)$OR^{\bullet}$, -NH_2, -$NHR^{\bullet}$, -$NR^{\bullet}_2$ o -NO_2, cada $R^{\bullet}$ no está sustituido o cuando va precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4}, -CH_2Ph, -$O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

El término "grupo saliente" se refiere a un átomo (o un grupo de átomos) con capacidad de extracción de electrones que puede desplazarse como una especie estable, tomando consigo los electrones de unión. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen haluros y ésteres de sulfonato, incluyendo, pero sin limitarse a, triflato, mesilato, tosilato, brosilato y haluros.

Los términos "grupo hidrolizable" y "resto hidrolizable" se refieren a un grupo funcional capaz de experimentar hidrólisis, por ejemplo, en condiciones básicas o ácidas. Los ejemplos de residuos hidrolizables incluyen, sin limitación, haluros de ácido, ácidos carboxílicos activados y diversos grupos protectores conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", "T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

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 anteriormente en el presente documento. Los residuos orgánicos pueden contener diversos heteroátomos, o estar unidos a otra molécula a través de un heteroátomo, incluyendo oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o similares. Los ejemplos de residuos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, alquilo o alquilos sustituidos, alcoxi o alcoxi sustituido, amino mono o disustituido, grupos amida, etc. Los residuos orgánicos pueden comprender preferiblemente 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 memoria descriptiva, se refiere a un fragmento, grupo o subestructura de una molécula descrita en el presente documento, independientemente de cómo se prepare la molécula. Por ejemplo, un radical 2,4-tiazolidindiona en un compuesto particular tiene la estructura:



,

independientemente de si se usa tiazolidindiona para preparar el compuesto. El radical (por ejemplo, un alquilo) puede estar modificado adicionalmente (es decir, alquilo sustituido) por haberse unido al mismo uno o más "radicales sustituyentes". El número de átomos en un radical dado no es crítico para la presente invención a menos que se indique lo contrario en otra parte del presente documento.

"Radicales orgánicos", como el término se define y se usa en el presente documento, 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 realizaciones, un radical orgánico puede contener 1-10 heteroátomos inorgánicos unidos al mismo o en el mismo, incluyendo halógenos, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, y similares. Los ejemplos de radicales orgánicos incluyen, pero no se limitan a, un alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, amino monosustituido, amino disustituido, aciloxi, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilcarboxamida, alquilcarboxamida sustituida, dialquilcarboxamida, dialquilcarboxamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, tioalquilo, tiohaloalquilo, alcoxi, alcoxi sustituido, haloalquilo, haloalcoxi, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, radicales heterocíclicos o heterocíclicos sustituidos, los términos se definen en otra parte en el presente documento. Unos cuantos ejemplos no limitativos de radicales orgánicos que incluyen heteroátomos incluyen radicales alcoxi, radicales trifluorometoxi, radicales acetoxi, radicales dimetilamino y similares.

"Radicales inorgánicos", como el término se define y se usa en el presente documento, 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, fósforo, 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 preferiblemente de uno a seis

o de uno a cuatro átomos inorgánicos como se enumeraron anteriormente unidos entre sí. Los ejemplos de radicales inorgánicos incluyen, pero no limitado a, amino, hidroxilo, halógenos, nitro, tiol, sulfato, fosfato y radicales inorgánicos comúnmente conocidos similares. Los radicales inorgánicos no tienen unidos en los mismos los elementos metálicos de la tabla periódica (tales como los 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 un sulfato, fosfato o radical inorgánico aniónico similar. Los radicales inorgánicos no comprenden elementos metaloides tales como boro, aluminio, galio, germanio, arsénico, estaño, plomo o telurio, o los elementos de gases nobles, a menos que se indique específicamente lo contrario en otra parte del presente documento.

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

A menos que se establezca lo contrario, una fórmula con enlaces químicos mostrados solo como líneas continuas y no como cuñas 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 descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dar lugar potencialmente a diastereómeros e isómeros ópticos. A menos que se establezca lo contrario, la presente invención incluye todos estos diastereómeros posibles, así como sus mezclas racémicas, sus enantiómeros resueltos sustancialmente puros, todos los isómeros geométricos posibles, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. También se incluyen mezclas de estereoisómeros, así como estereoisómeros específicos aislados. Durante el transcurso de los procedimientos de síntesis usados para preparar tales compuestos, o al usar procedimientos de racemización o epimerización conocidos por los expertos en la técnica, los productos de tales procedimientos pueden ser una mezcla de estereoisómeros.

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas que tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada en el plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L o R y S para indicar 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 de la luz polarizada en el plano por el compuesto, significando (-) o que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos compuestos, denominados estereoisómeros, son idénticos, excepto porque son imágenes especulares no superponibles entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se denomina a menudo mezcla enantiomérica. A mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Muchos de los compuestos descritos en el presente documento 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 dadas a conocer, se entiende que ambas configuraciones (R) y (S) del carbono quiral y, por lo tanto, tanto enantiómeros como mezclas de los mismos, están abarcados dentro de la fórmula. Como se usa en la técnica, cuando se desea especificar la configuración absoluta sobre un carbono quiral, uno de los enlaces al carbono quiral puede representarse como una cuña (se une a átomos por encima del plano) y el otro puede representarse como una serie o cuña de líneas cortas paralelas (se une a átomos por debajo del plano). Puede usarse el sistema de Cahn-Inglod-Prelog para asignar la configuración (R) o (S) a un carbono quiral.

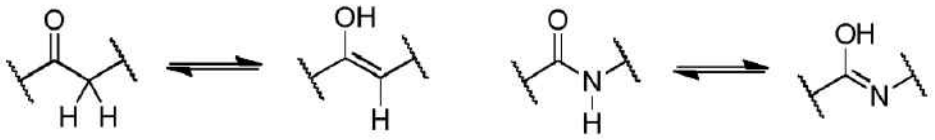
Los compuestos descritos en el presente documento comprenden átomos tanto en su abundancia isotópica natural como en abundancia no natural. Los compuestos dados a conocer pueden ser compuestos marcados isotópicamente o sustituidos isotópicamente idénticos a los descritos, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos comprenden además profármacos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Isótopos tritiados, es decir, ^{3}H, y de carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente.

Los compuestos descritos en la invención pueden estar presentes como un solvato. En algunos casos, el disolvente usado para preparar el solvato es una disolución acuosa, y el solvato a menudo se denomina hidrato. Los compuestos pueden estar presentes como un hidrato, que puede obtenerse, por ejemplo, por cristalización en un disolvente o en

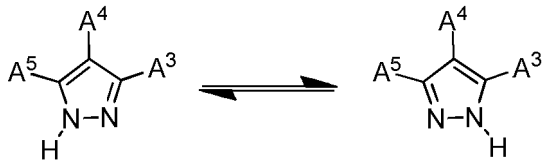
una disolución acuosa. A este respecto, uno, dos, tres o cualquier número arbitrario de moléculas de solvato o de agua pueden combinarse con los compuestos de acuerdo con la invención para formar solvatos e hidratos. A menos que se establezca lo contrario, la invención incluye todos estos solvatos posibles.

El término “cocristal” significa una asociación física de dos o más moléculas que se añaden juntas antes de la cristalización. En ciertos casos, las dos o más moléculas pueden deber su estabilidad a una interacción no covalente. Uno o más componentes de este complejo molecular proporcionan un armazón estable en la red cristalina. En ciertos casos, las moléculas huésped se incorporan en la red cristalina como anhidratos o solvatos, véase por ejemplo, ”Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals represent a New Path to Improved Medicines?” Almarasson, O., *et al.*, The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Los ejemplos de cocristales incluyen ácido p-toluenosulfónico y ácido bencenosulfónico.

También se aprecia que ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden estar presentes como un equilibrio de tautómeros. Por ejemplo, las cetonas con un hidrógeno α puede existir en un equilibrio de la forma ceto y la forma enol.



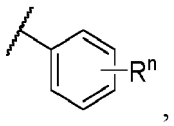
Del mismo modo, las amidas con un N-hidrógeno pueden existir en un equilibrio de la forma amida y la forma ácido imídico. Como otro ejemplo, los pirazoles pueden existir en dos formas tautoméricas, *N1*- no sustituido, 3-R^3 y *N1*-no sustituido, 5-R^3 como se muestra a continuación.



A menos que se indique lo contrario, la invención incluye todos estos tautómeros posibles.

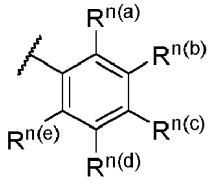
Se sabe que las sustancias químicas forman sólidos que están presentes en diferentes estados de orden que se denominan formas polimórficas o modificaciones. Las diferentes modificaciones de una sustancia polimórfica pueden diferir mucho en sus propiedades físicas. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes en diferentes formas polimórficas, siendo posible que modificaciones particulares sean metaestables. A menos que se establezca lo contrario, la invención incluye todas estas formas polimórficas posibles.

En algunos aspectos, una estructura de un compuesto puede representarse mediante una fórmula:



,

que se entiende que es equivalente a una fórmula:



,

n es normalmente un número entero. Es decir, se entiende que R^n representa cinco sustituyentes independientes, $R^{n(a)}$, $R^{n(b)}$, $R^{n(c)}$, $R^{n(d)}$ y $R^{n(e)}$. Por “sustituyentes independientes”, quiere decirse que cada sustituyente R puede definirse independientemente. Por ejemplo, si en un caso $R^{n(a)}$ es halógeno, entonces $R^{n(b)}$ no es necesariamente halógeno en ese caso.

Ciertos materiales, compuestos, composiciones y componentes dados a conocer en el presente documento pueden

obtenerse comercialmente o sintetizarse fácilmente usando técnicas generalmente conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de los compuestos y composiciones dados a conocer 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 por los expertos en la técnica siguiendo procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4ª edición); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

A menos que se establezca expresamente lo contrario, de ninguna manera se pretende que cualquier método expuesto en el presente documento se interprete como que requiere que sus etapas se realicen en un orden específico. En consecuencia, cuando una reivindicación del método no menciona realmente un orden a seguir por sus etapas o no se establece específicamente de otro modo 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 cualquier aspecto. Esto es válido para cualquier posible base no expresa para la interpretación, incluyendo: cuestiones de lógica con respecto a la disposición de etapas o flujo operativo; significado simple derivado de la organización gramatical o puntuación; y el número o tipo de realizaciones descritas en la memoria descriptiva.

Se dan a conocer los componentes que van a usarse para preparar las composiciones de la divulgación, así como las propias composiciones que van a usarse dentro de los métodos dados a conocer en el presente documento. Estos y otros materiales se dan a conocer en el presente documento, y se entiende que cuando se dan a conocer combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc. de estos materiales, aunque la referencia específica de cada una de las diversas combinaciones individuales y colectivas y la permutación de estos compuestos no pueden darse a conocer explícitamente, cada una se contempla y describe específicamente en el presente documento. Por ejemplo, si se da a conocer y se comenta un compuesto particular y varias modificaciones que pueden hacerse a varias moléculas incluyendo los compuestos que se mencionan, se contemplan específicamente todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del compuesto y las modificaciones que son posibles a menos que se indique específicamente lo contrario. Por lo tanto, si se dan a conocer una clase de moléculas A, B y C, así como una clase de moléculas D, E y F y se da a conocer un ejemplo de una molécula de combinación, A-D, entonces incluso si cada una no se menciona individualmente, cada una se contempla individual y colectivamente, lo que significa que las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E y C-F se consideran dadas a conocer. Del mismo modo, también se da a conocer cualquier subconjunto o combinación de estos. Por lo tanto, por ejemplo, el subgrupo de A-E, B-F y C-E se consideraría dado a conocer. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta solicitud, incluyendo, pero sin limitarse a, etapas en métodos de preparación y uso de las composiciones de la divulgación. Por lo tanto, si hay una variedad de etapas adicionales que pueden realizarse, se entiende que cada una de estas etapas adicionales puede realizarse con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos de la divulgación.

Se entiende que las composiciones dadas a conocer en el presente documento tienen ciertas funciones. En el presente documento se dan a conocer ciertos requisitos estructurales para realizar las funciones dadas a conocer, y se entiende que hay una variedad de estructuras que pueden realizar la misma función que están relacionadas con las estructuras dadas a conocer, y que estas estructuras lograrán normalmente el mismo resultado.

B. Compuestos

La invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1. La presente invención se refiere a compuestos que inhiben la interacción de DCN1-UBC12. La presente invención se refiere a compuestos que muestran inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 en un ensayo de TR-FRET que comprende una proteína o péptido DCN1 marcado y una proteína o péptido UBC12 marcado. Una lista de posibles dianas de los compuestos dados a conocer se muestra en la tabla 1 a continuación.

TABLA 1.

Miembros de la familia de DCN humana	**Otros nombres**
DCN1	DCUN1D1, DCNL1, SCCRO, proteína 1 similar a DCN1
DCN2	DCUN1D2, DCNL2, proteína 2 similar a DCN1
DCN3	DCUN1D3, DCNL3, proteína 3 similar a DCN1
DCN4	DCUN1D4, DCNL4, proteína 4 similar a DCN1
DCN5	DCUN1D5, DCNL5, proteína 5 similar a DCN1
Miembros de la familia de NEDD8 E2 humana	**Otros nombres**
UBC12	UBE2M
UBE2F (se une al mismo bolsillo en los miembros de la familia de DCN que UBC12)	

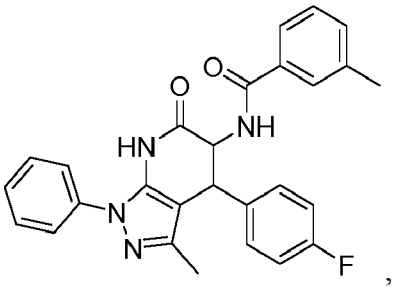
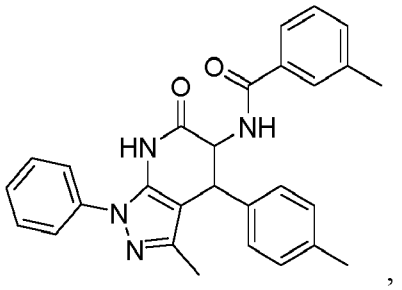
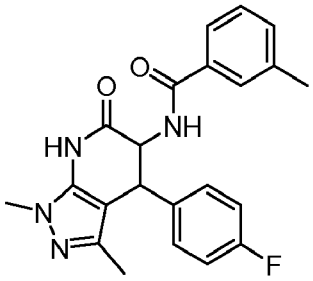
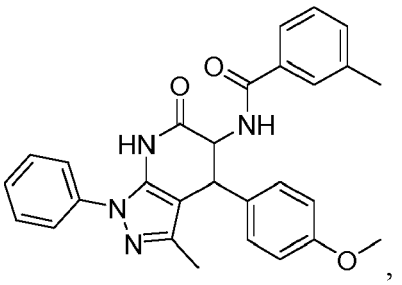
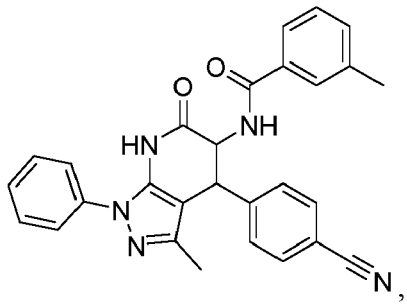
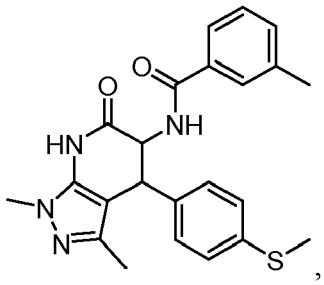
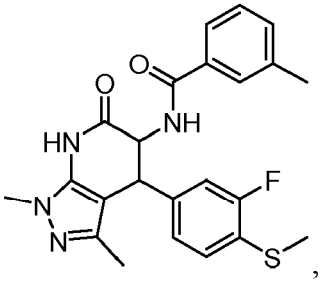
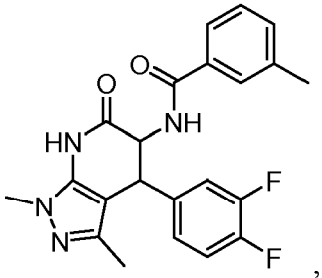
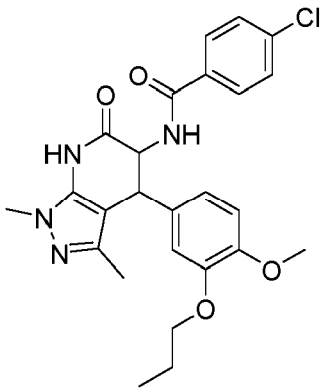
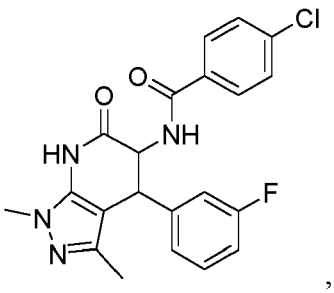
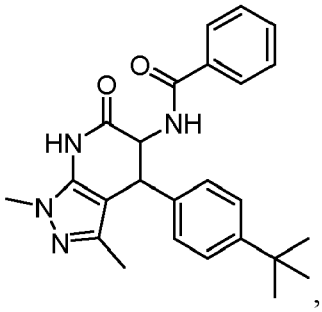
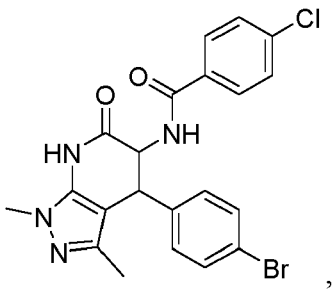
Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos de proliferación celular incontrolada, por ejemplo, un cáncer. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de un cáncer de células escamosas. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de un cáncer asociado con una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de un cáncer asociado con una disfunción de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1.

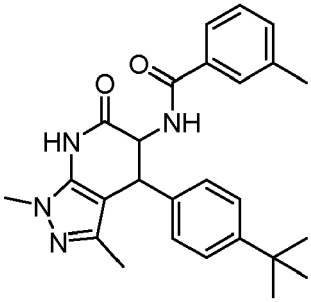
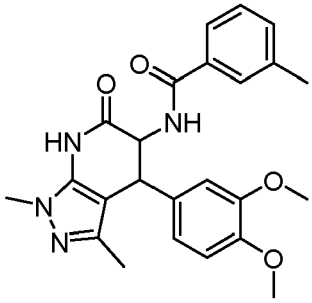
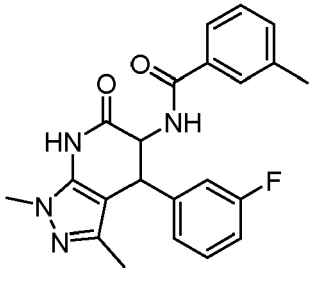
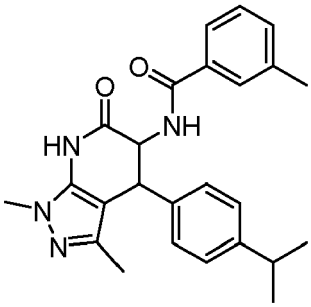
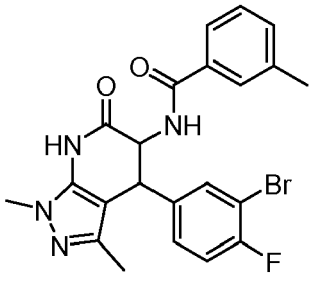
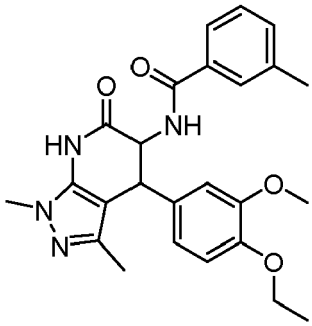
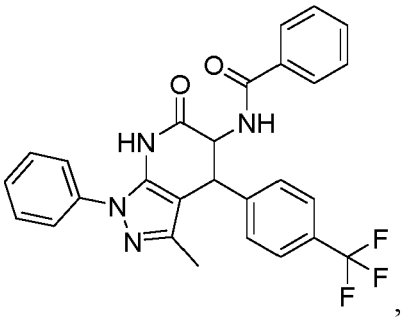
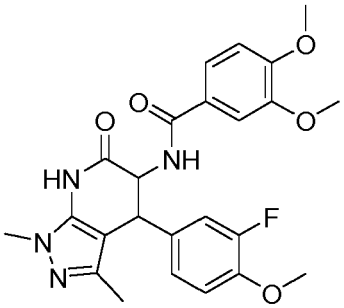
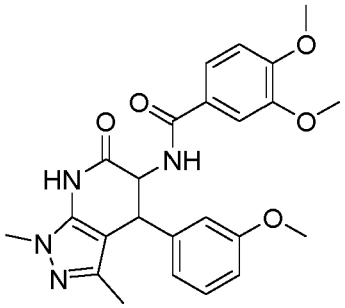
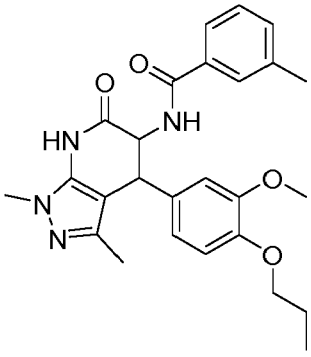
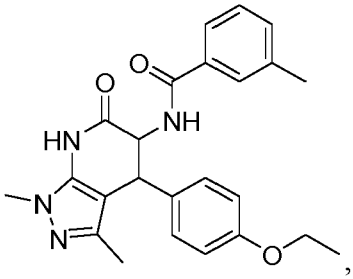
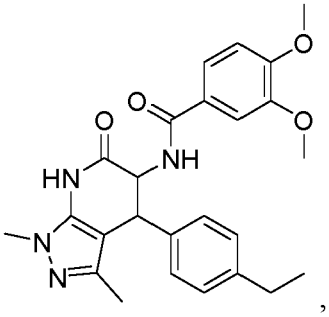
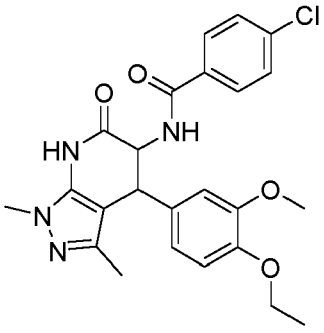
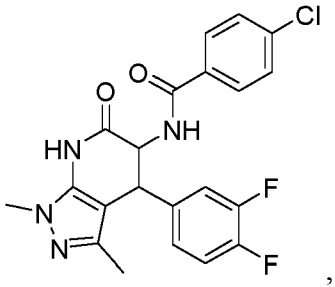
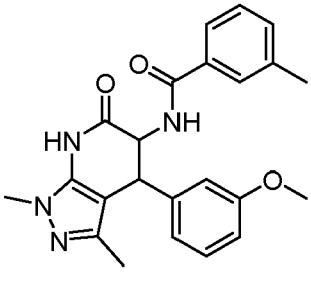
Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo asociado con una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo asociado con una disfunción de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1

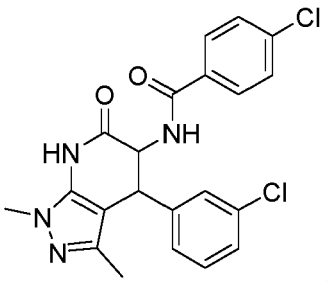
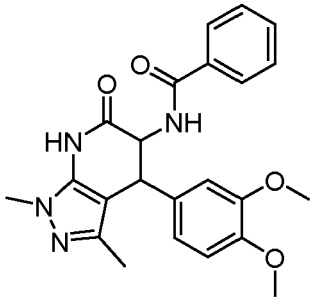
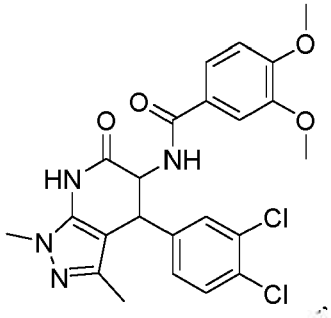
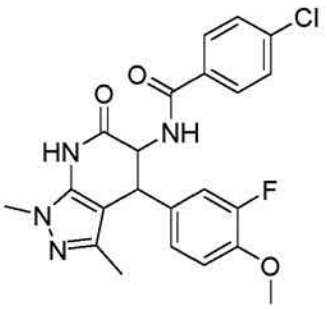
En un aspecto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de una infección viral o bacteriana.

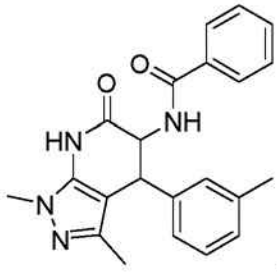
Los compuestos de la invención son útiles para la anticoncepción masculina.

Un compuesto puede estar presente como un racemato. Por ejemplo, un compuesto puede seleccionarse de:

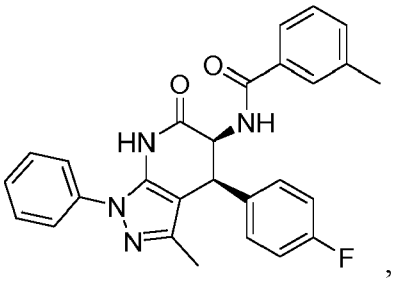
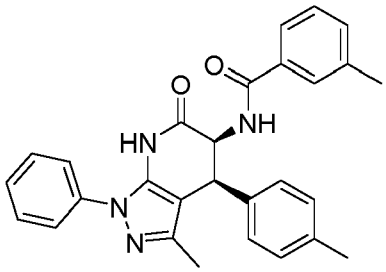
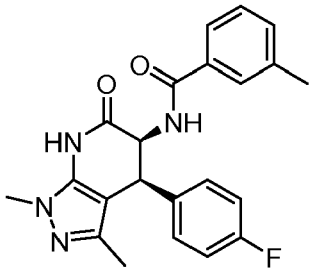
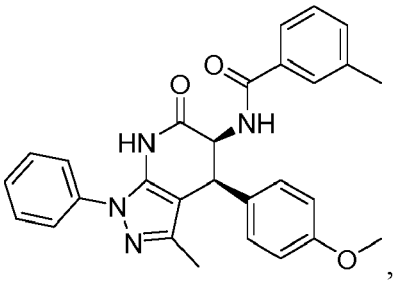
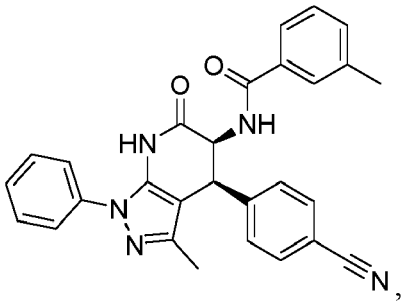
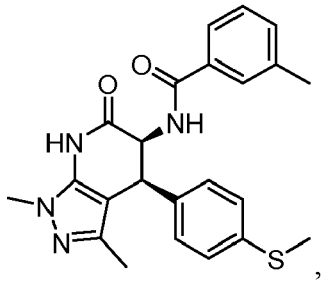
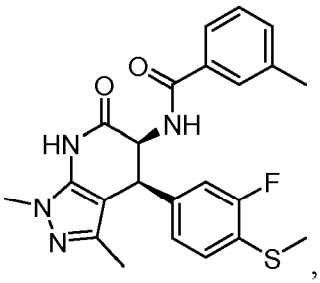
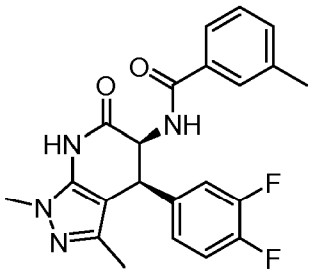
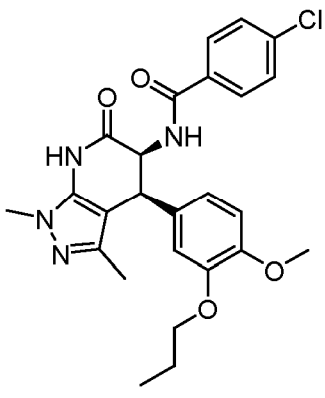

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

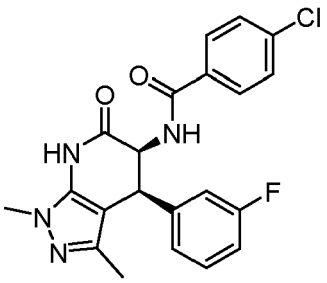
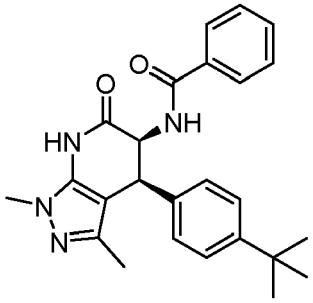
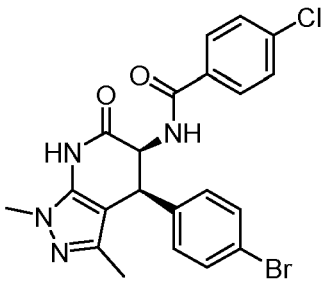
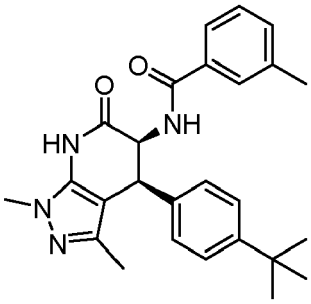
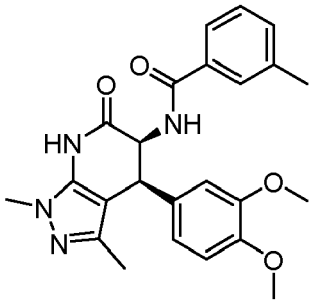
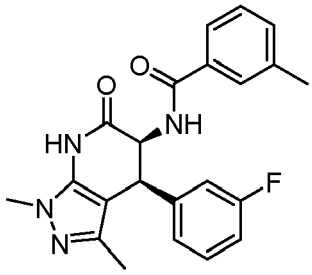
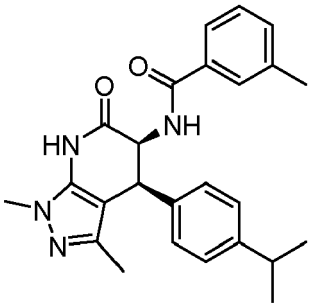
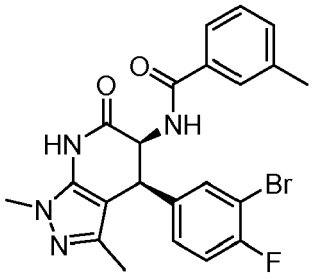
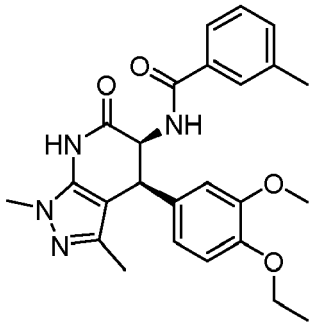
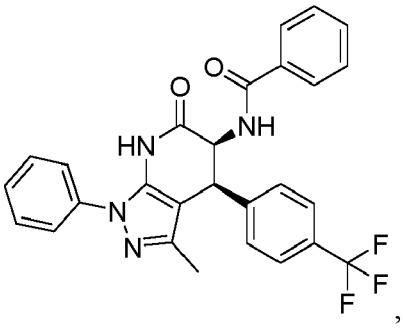
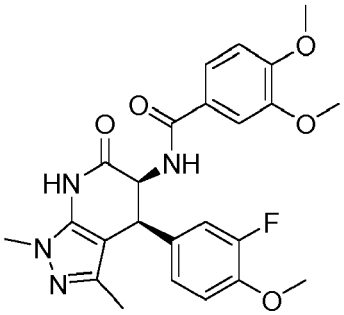
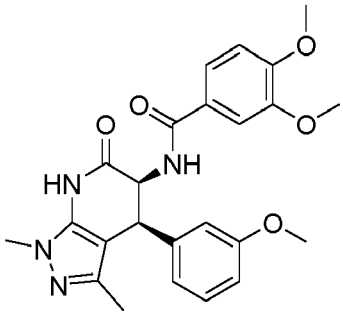
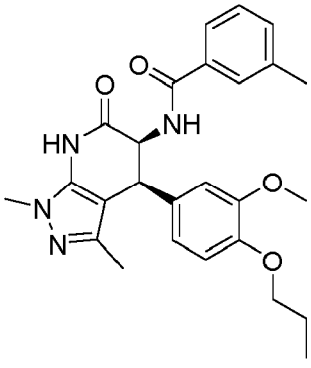
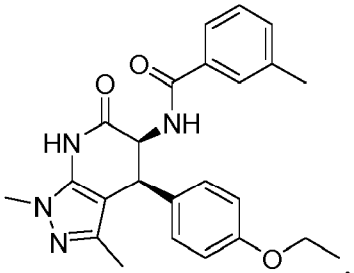
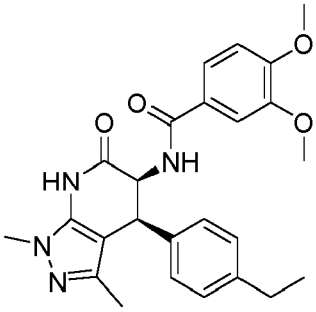

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

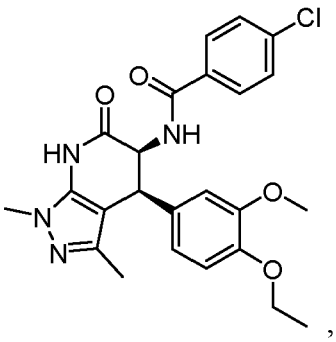
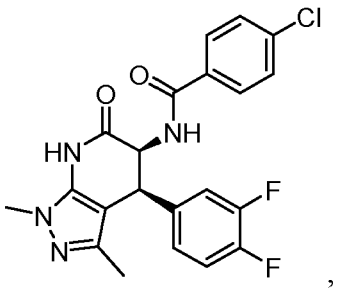
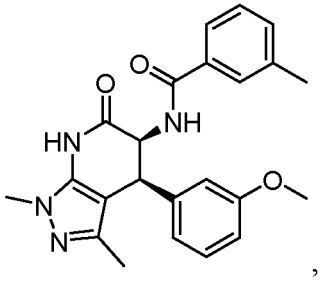
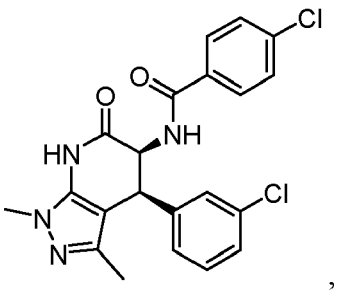
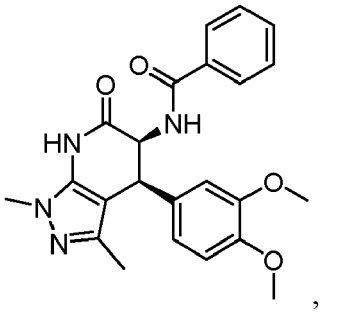
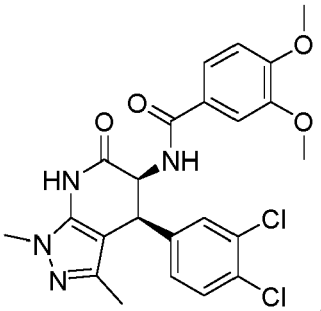
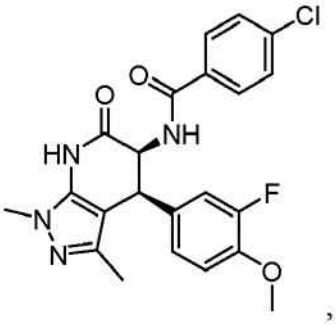
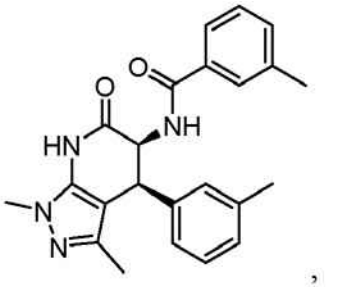
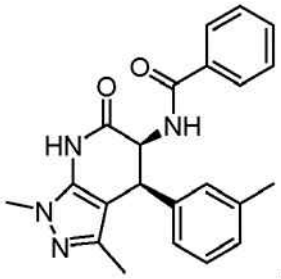

,

,

,

,

, y

.

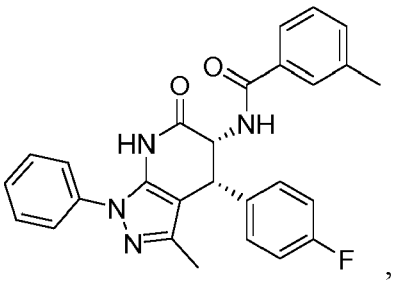
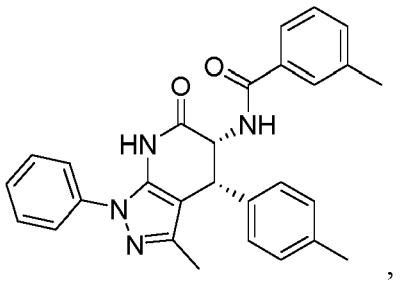
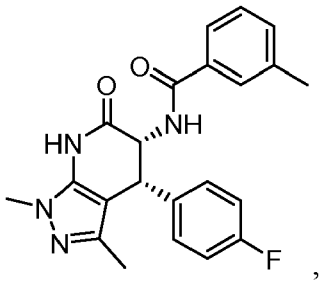
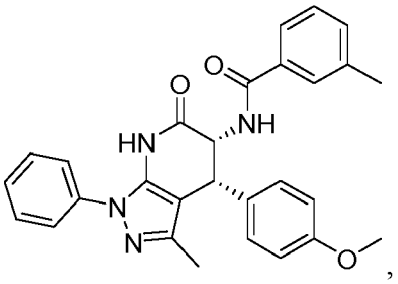
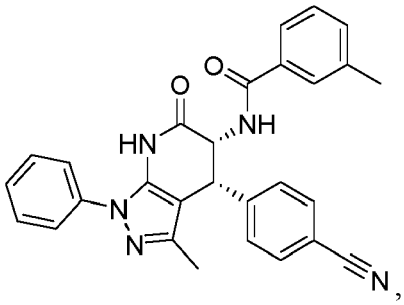
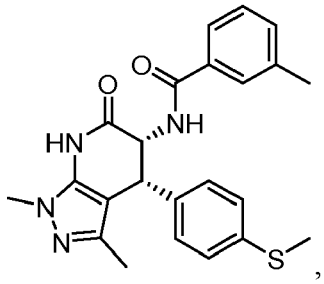
En diversos aspectos, un compuesto puede estar presente como un diastereómero *cis*. Por ejemplo, un compuesto puede seleccionarse de:

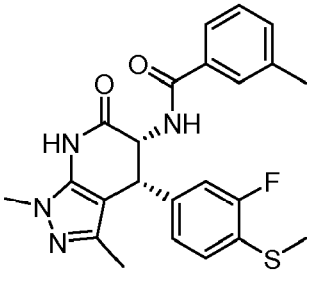
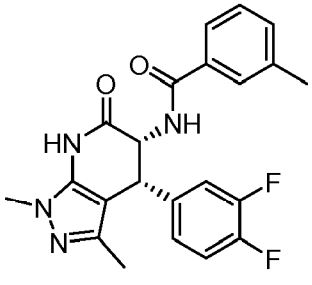
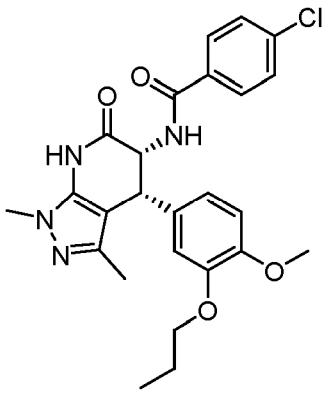
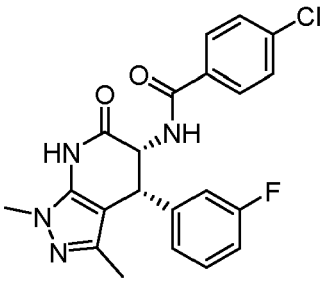
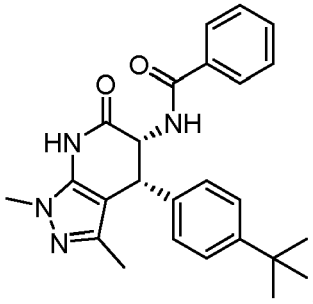
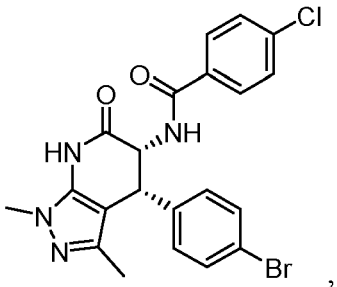
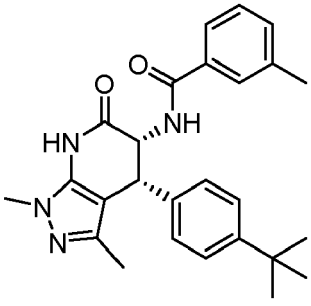
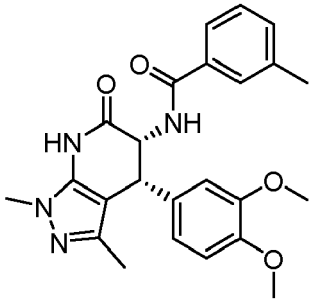
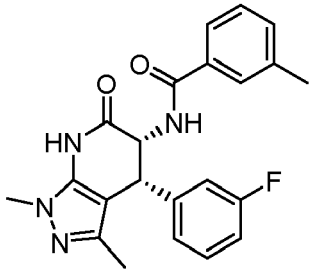
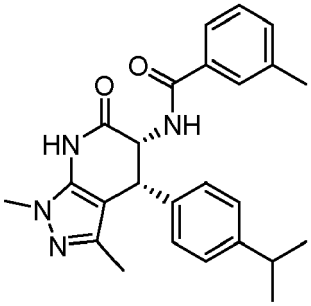
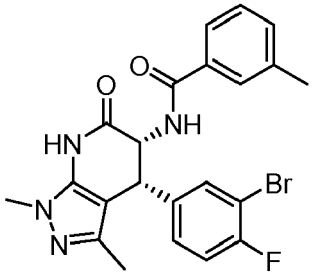
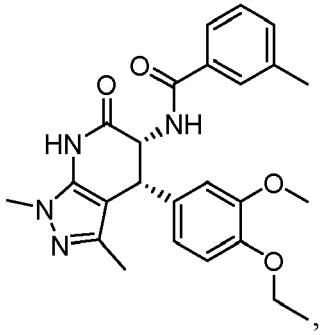
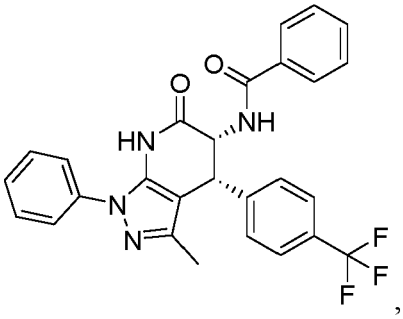
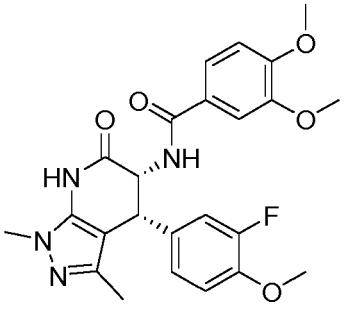
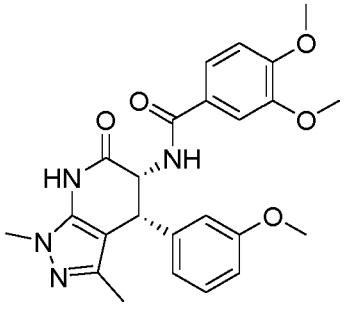

,

,

,

,

,

,

,

,

,

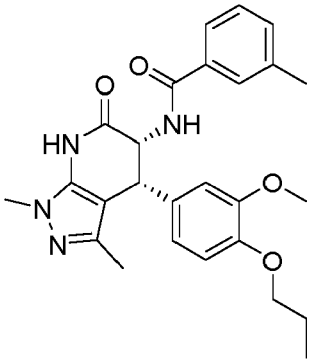
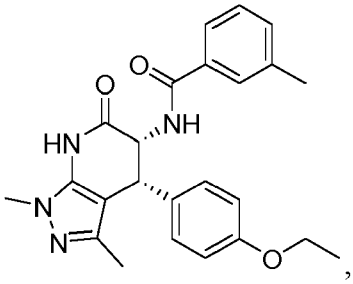
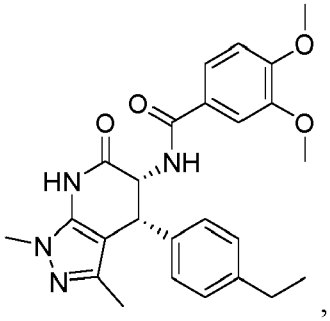
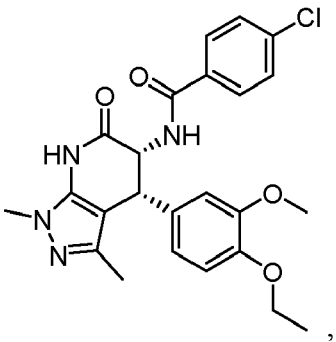
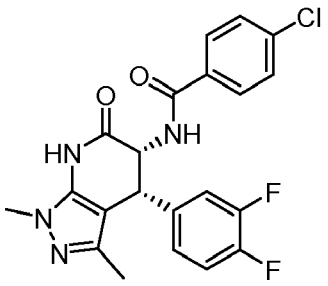
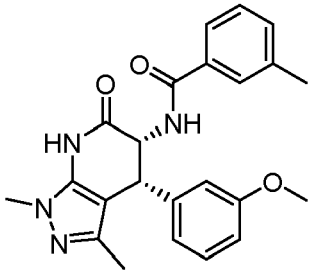
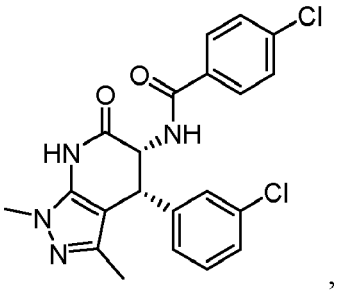
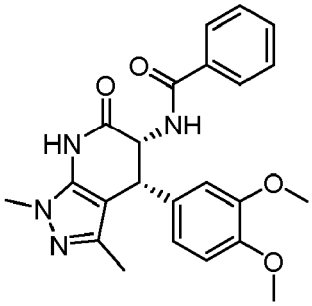
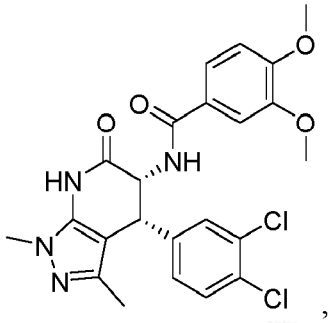
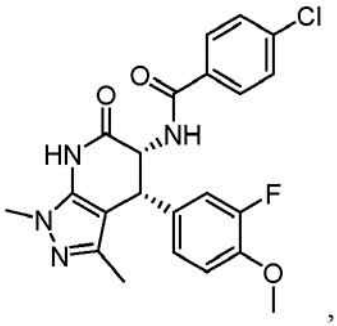
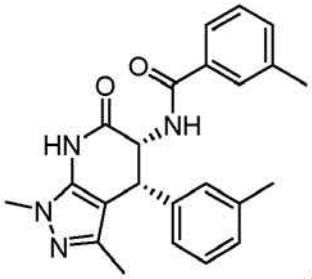
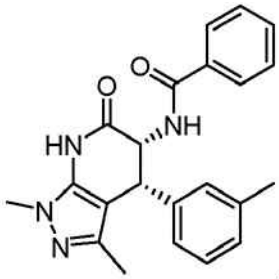

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

, y

.

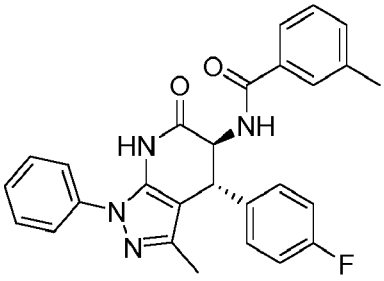
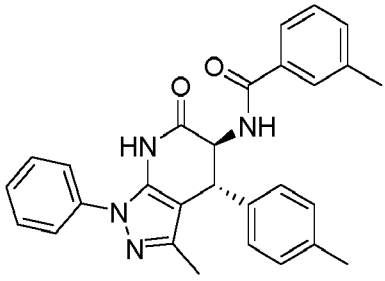
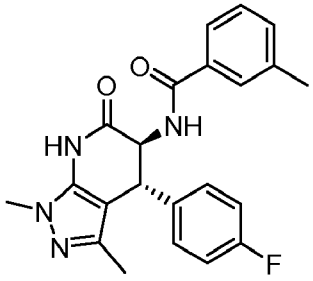
En un aspecto adicional, un compuesto puede seleccionarse de:

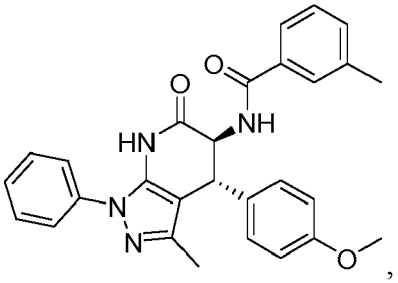
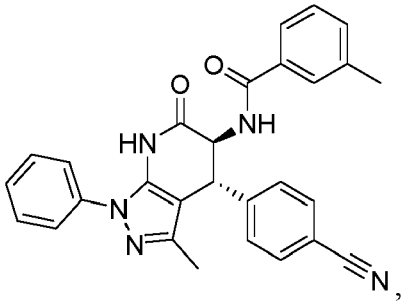
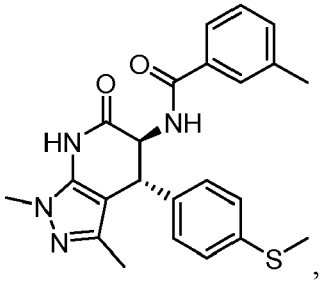
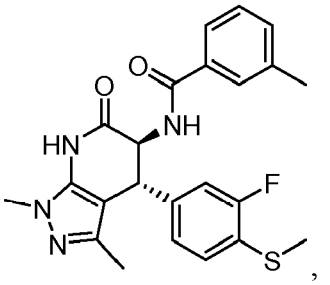
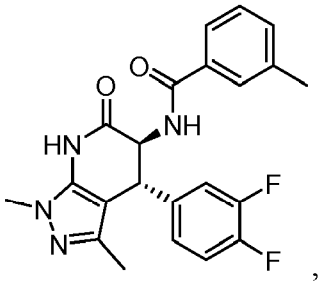
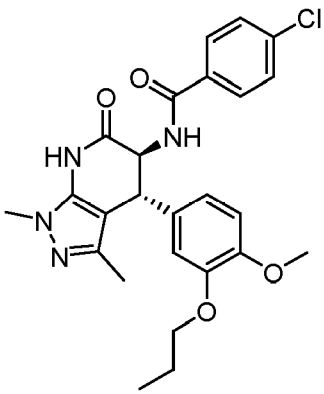
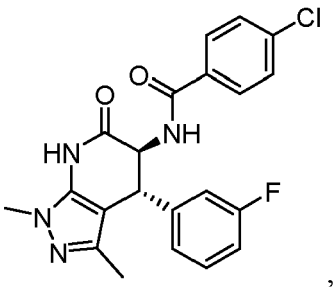
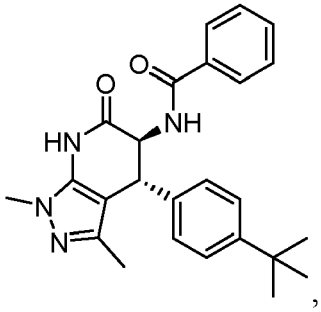
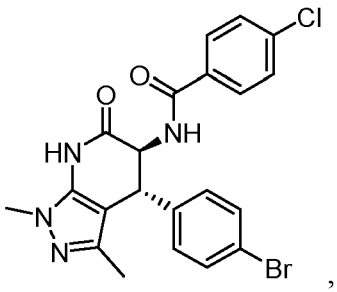
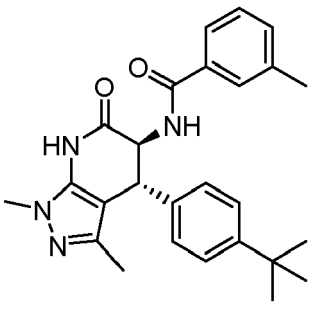
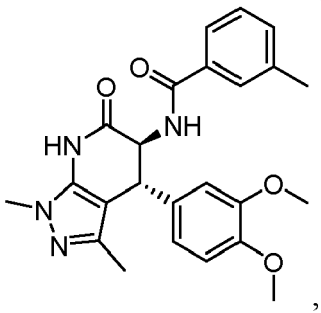
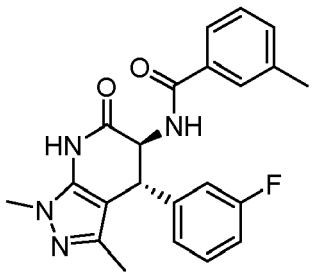
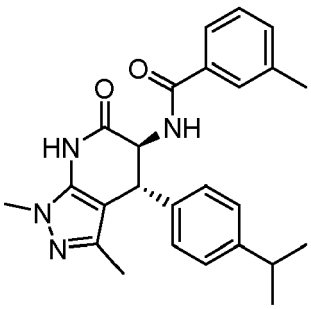
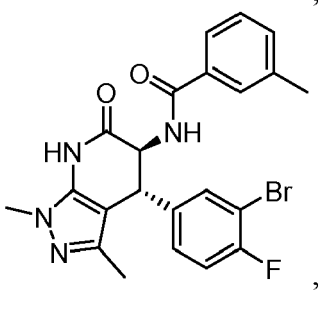
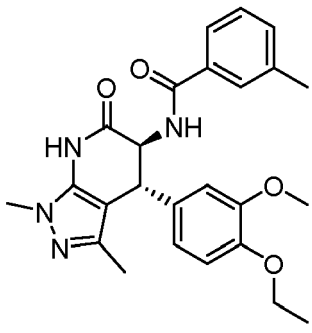

,

,

,

,

,

,

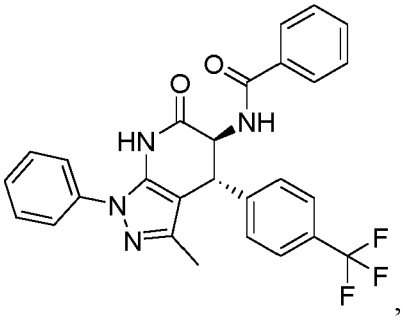
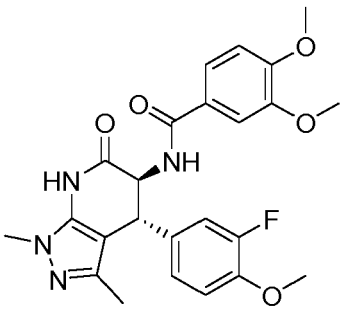
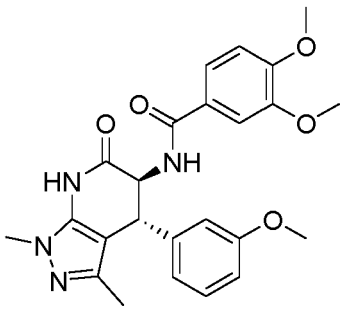
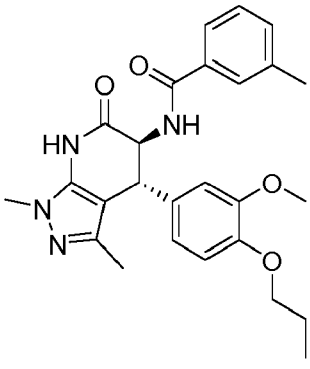
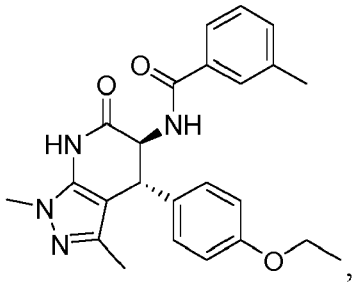
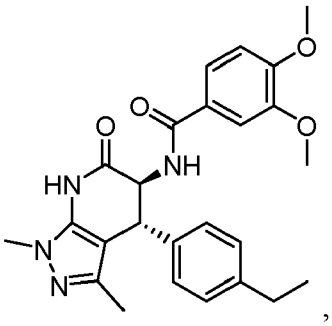
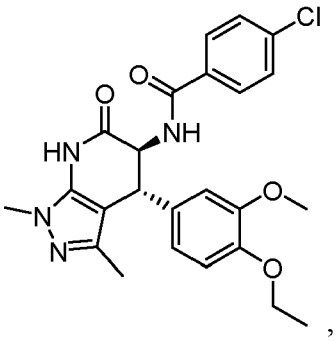
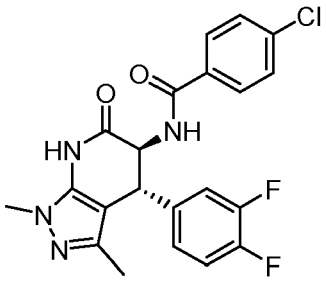
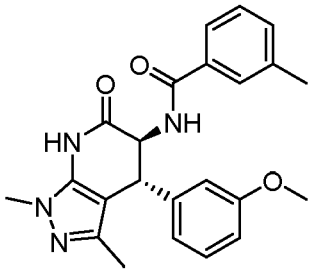
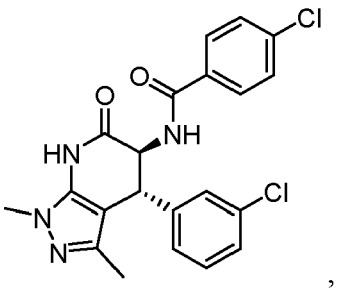
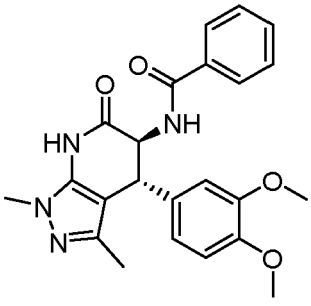
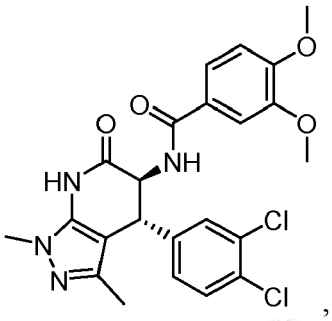
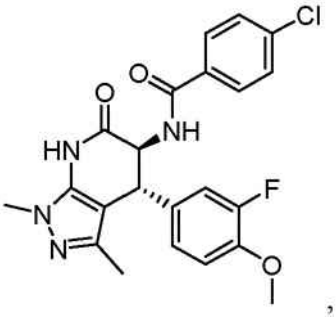
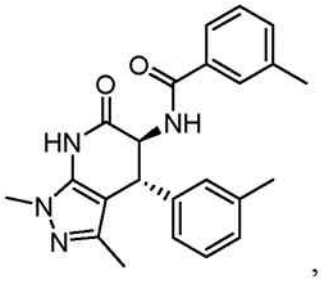
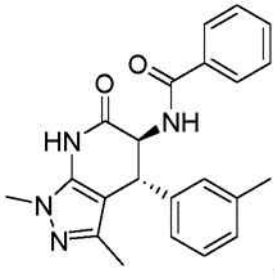

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

;

,

,

,

,

,

,

, y

.

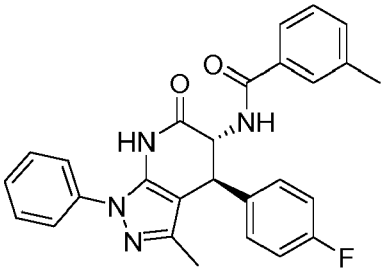
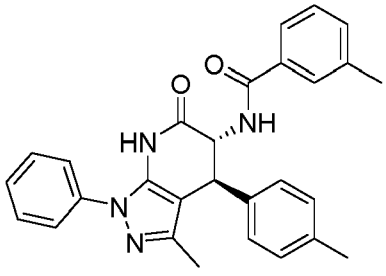
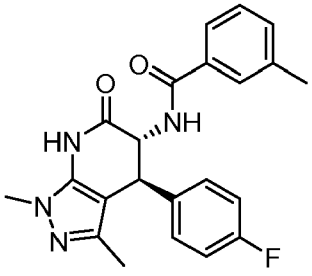
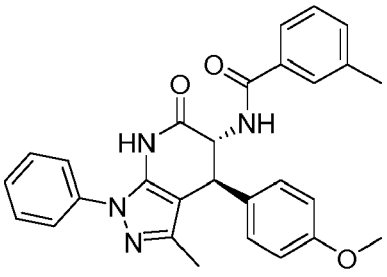
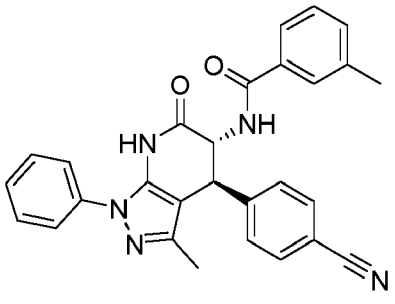
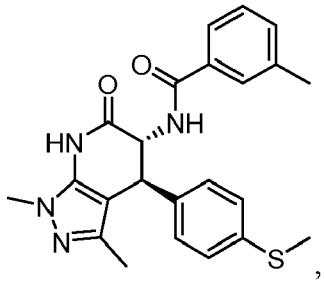
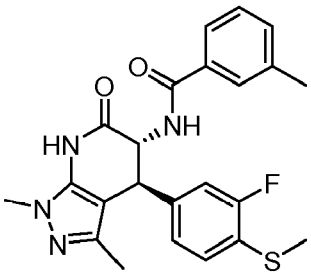
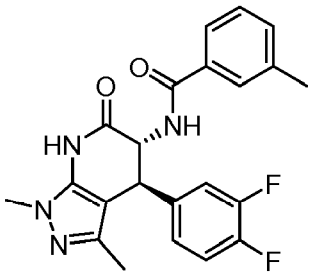
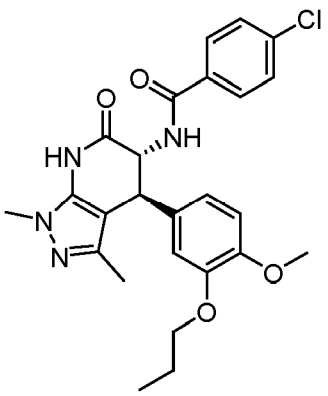
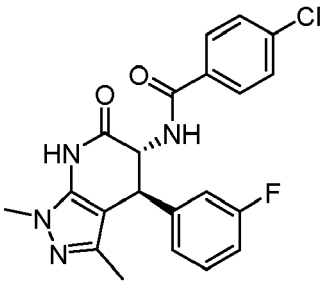
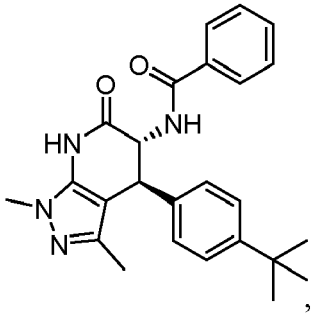
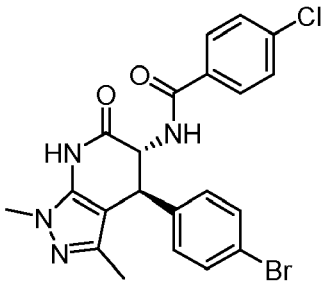
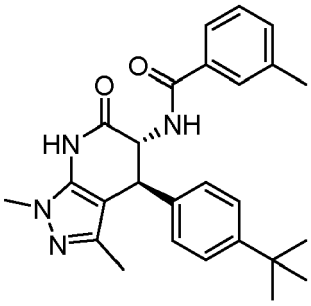
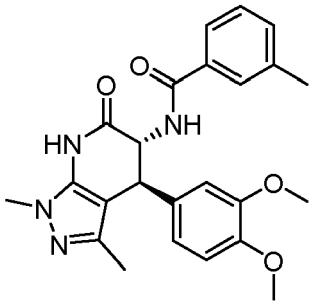
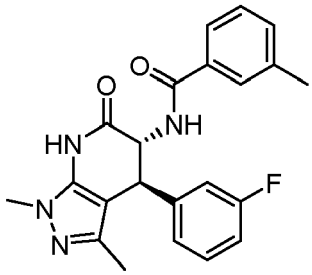
En diversos aspectos, un compuesto puede estar presente como un diastereómero *trans*. Por ejemplo, un compuesto puede seleccionarse de:

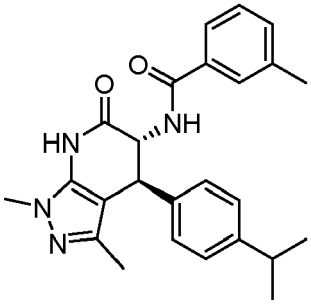
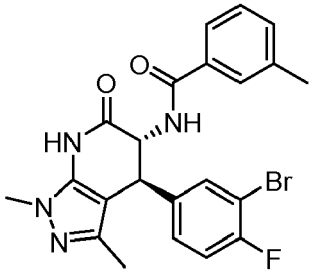
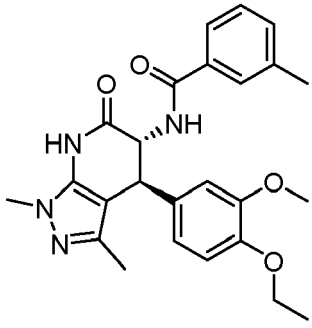
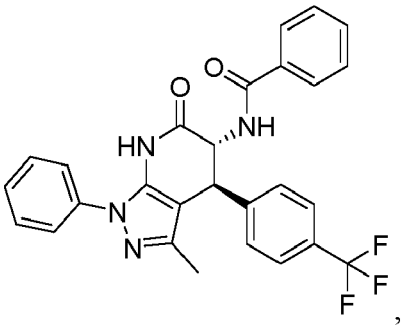
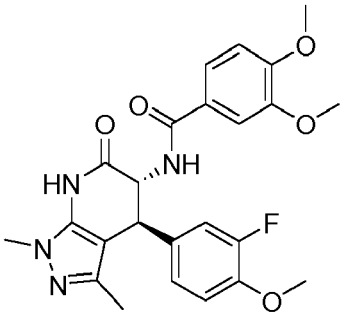
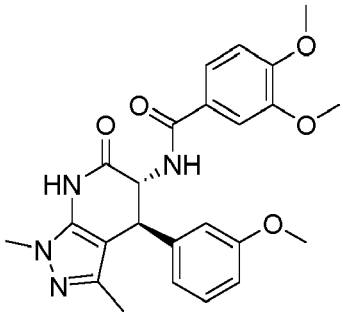
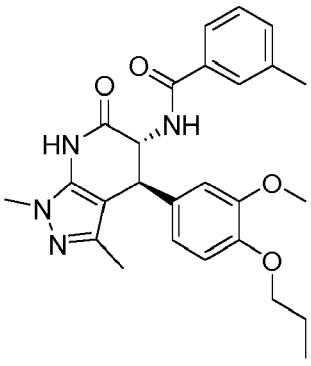
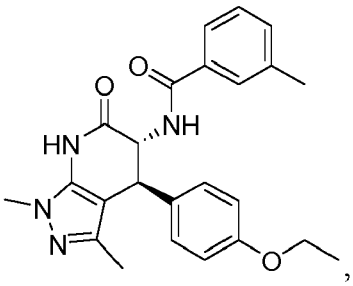
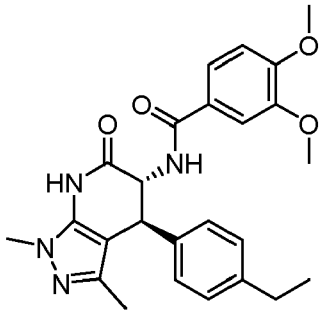
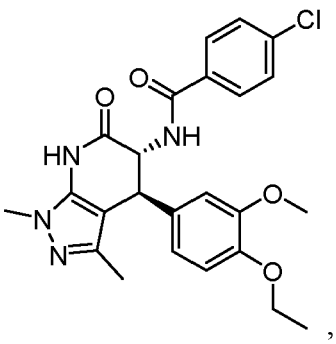
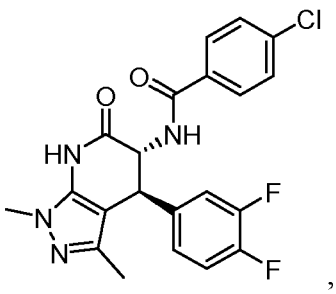
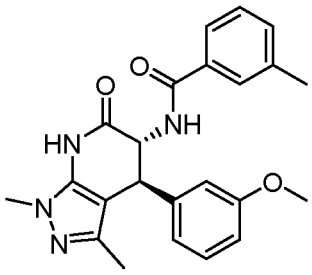
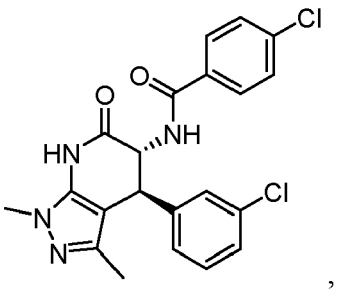
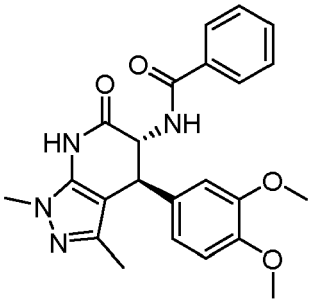
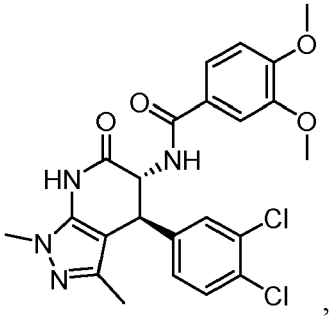

,

,

,

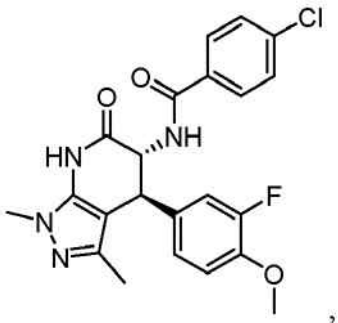
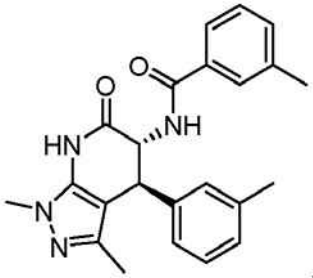
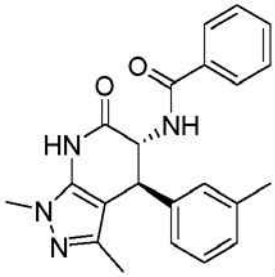

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.

En un aspecto adicional, un compuesto puede seleccionarse de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

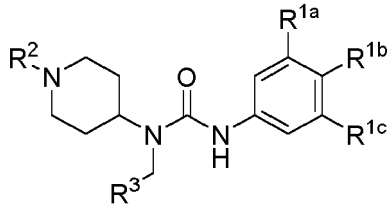


y


En diversos aspectos, puede preferirse el diastereómero *cis*.

Se contempla que cada derivado dado a conocer puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente. También se contempla que uno cualquiera o más derivados pueden omitirse opcionalmente de la invención. Se entiende que un compuesto dado a conocer puede proporcionarse mediante los métodos dados a conocer. También se entiende que los compuestos dados a conocer pueden emplearse en los métodos de uso dados a conocer.

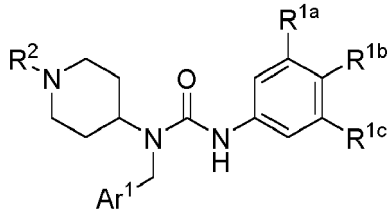
1. Estructura

Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3, $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo, $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico) o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$; R^3 es alquilo C_1-C_8; alcoxialquilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8); o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1; Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

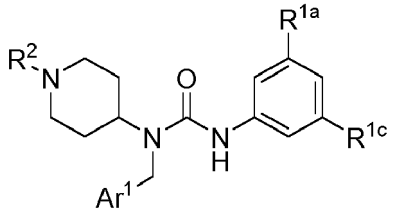
También se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, o $-N(CH_3)_2$; R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-

(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

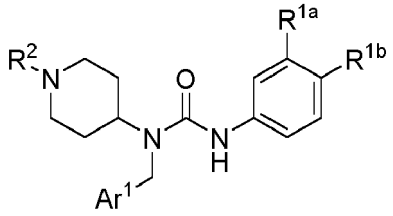
En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:



,

cada uno de R^{1a} y R^{1c} se selecciona independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$.

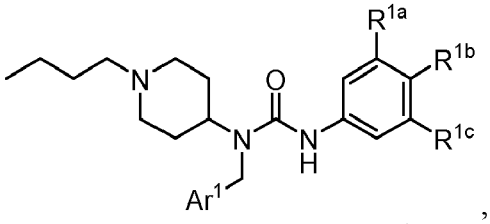
En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:



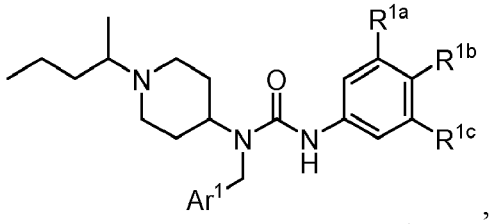
,

cada uno de R^{1a} y R^{1b} son independientemente halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$.

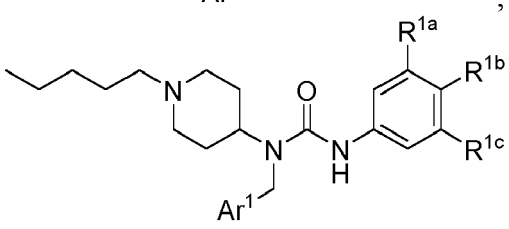
En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura seleccionada de la fórmula:



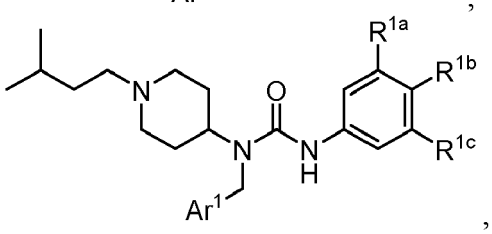
,



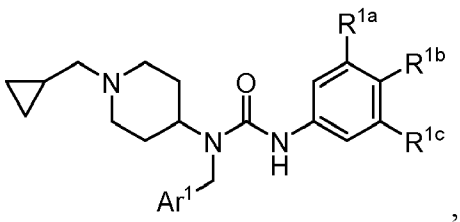
,



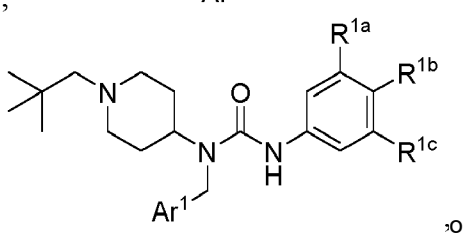
,



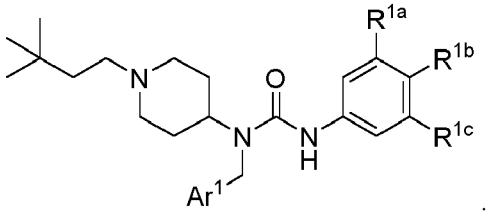
,



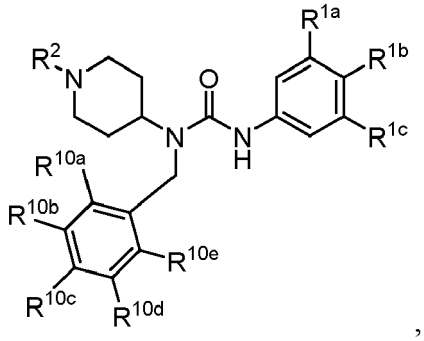
,



,o

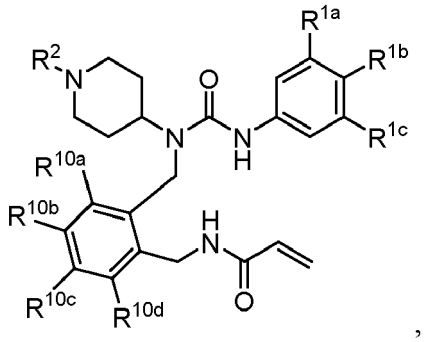


En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:



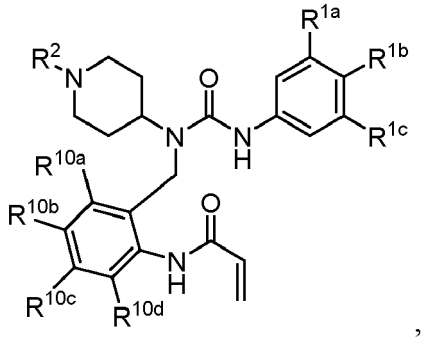
cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)C(O)CH=CH_2$; que no más de uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es $-C(O)CH=CH_2$ o $-(CH_2)C(O)CH=CH_2$; y al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} son hidrógeno.

En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:



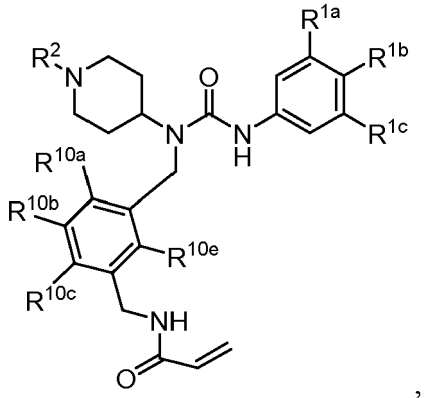
cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; y al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es hidrógeno.

En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:



cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; y al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es hidrógeno.

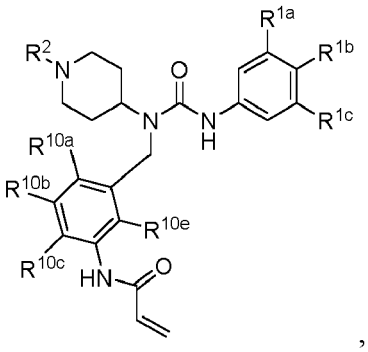
En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:



,

cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; y al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es hidrógeno.

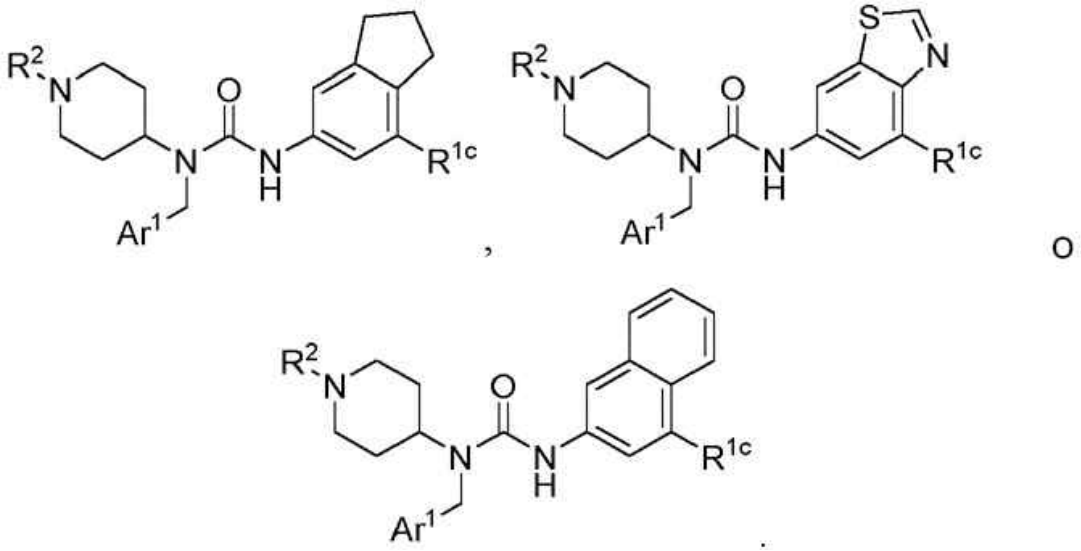
En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:



,

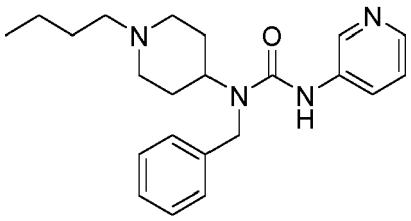
cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; y al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es hidrógeno.

En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura seleccionada de la fórmula:

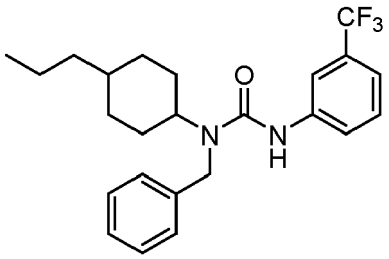


.

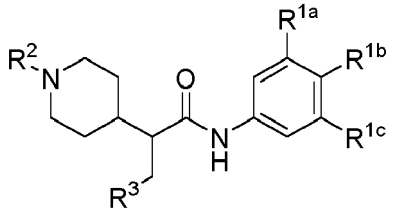
En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:



En un aspecto adicional, un compuesto tiene una estructura representada por la fórmula:

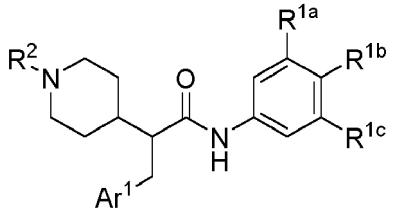


Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3, $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo, $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico) o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y en donde R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$; en donde R^3 es alquilo C_1-C_8; alcoxialquilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8); o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1; en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

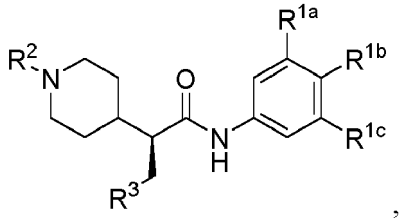
Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo

sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

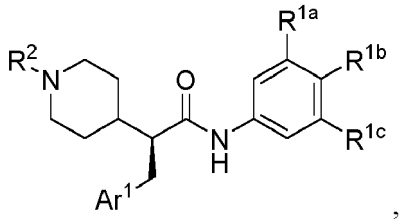
Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



,

en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3, $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo, $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico) o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y en donde R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, y $-N(CH_3)_2$; en donde R^3 es alquilo C_1-C_8; alcoxialquilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8); o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1; en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

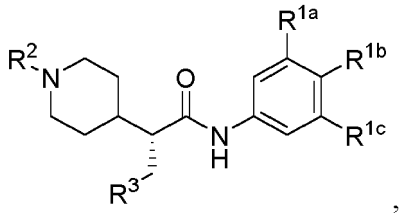
Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



,

en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:

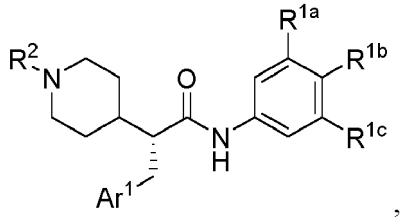


,

en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-

pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(C_1-C_6)-CF_3, -(C_1-C_6)-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), -(C_1-C_3)-arilo, -(C_1-C_3)-heteroarilo, -(C_1-C_3)-(bicíclico) o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y en donde R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$; en donde R^3 es alquilo C_1-C_8; alcoxialquilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8); o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1; en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

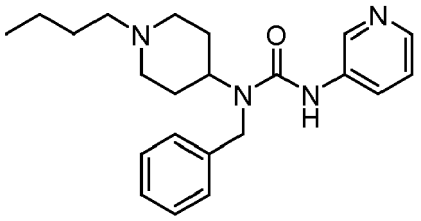
Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



,

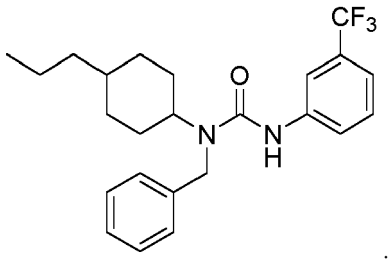
en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



.

Se dan a conocer compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



.

a. Grupos R^{1A}, R^{1B} y R^{1C}

En un aspecto, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,

heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno.

En diversos aspectos, R^{1c} es hidrógeno; y cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo. En un aspecto adicional, R^{1c} es hidrógeno; y cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$.

En diversos aspectos, R^{1b} es hidrógeno; y cada uno de R^{1a} y R^{1c} es independientemente halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo. En un aspecto adicional, R^{1b} es hidrógeno; y cada uno de R^{1a} y R^{1c} es independientemente halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$.

En diversos aspectos, cada uno de R^{1b} y R^{1c} es hidrógeno; y R^{1a} es halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo. En un aspecto adicional, cada uno de R^{1b} y R^{1c} es hidrógeno; y R^{1a} es independientemente halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$.

En diversos aspectos, cada uno de R^{1a} y R^{1c} es hidrógeno; y R^{1b} es halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo. En un aspecto adicional, cada uno de R^{1a} y R^{1c} es hidrógeno; y R^{1b} es independientemente halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$.

b. Grupos R^2

En un aspecto, R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3, $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo, $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico) o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$.

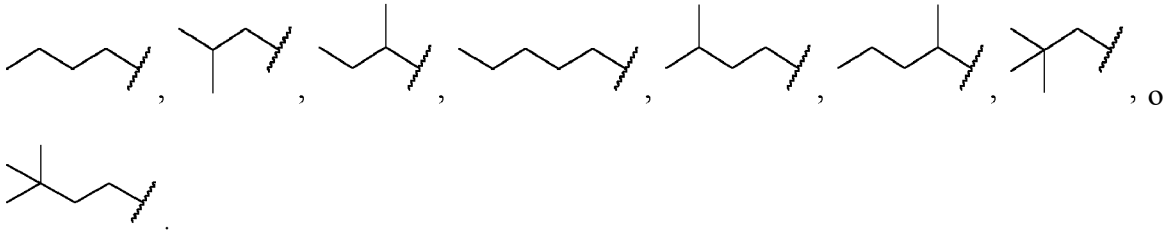
En un aspecto adicional, R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3, $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo, $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico) o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y R^2 no está sustituido. En otro aspecto adicional, R^2 es -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo o $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico); y R^2 no está sustituido.

En un aspecto, R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo).

En un aspecto adicional, R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3 o $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH. En otro aspecto adicional, R^2 es $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6). En otro aspecto adicional, R^2 es $-(CH_2)$-ciclopropilo.

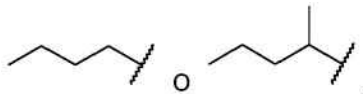
En un aspecto adicional, R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo). En otro aspecto adicional, R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(CH_2)$-ciclopropilo, $-(CH_2)$-ciclobutilo, $-(CH_2)$-ciclopentilo o $-(CH_2)$-ciclohexilo. En otro aspecto adicional, R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(CH_2)$-ciclopropilo, $-(CH_2)$-ciclopentilo o $-(CH_2)$-ciclohexilo. En otro aspecto adicional, R^2 es alquilo C_3-C_6 o $-(CH_2)$-ciclopropilo.

En un aspecto adicional, R^2 es alquilo C_3-C_6. En otro aspecto adicional, R^2 tiene una estructura representada por una fórmula:



.

En otro aspecto adicional, R^2 tiene una estructura representada por una fórmula:

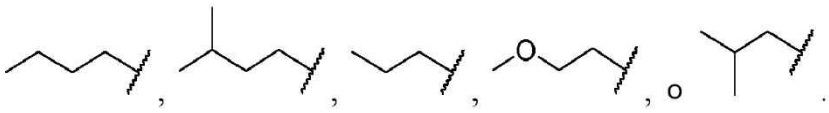


En un aspecto adicional, R^2 es -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo); y el grupo -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) tiene de 3 a 8 átomos de carbono en cada estructura de anillo. En otro aspecto adicional, R^2 es -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo); y el grupo -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) tiene dos sistemas de anillos condensados compuestos colectivamente por 7-12 átomos de carbono. En otro aspecto adicional, R^2 es -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); y el grupo -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo) tiene de 3 a 8 átomos de carbono en cada estructura de anillo. En otro aspecto adicional, R^2 es -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); y el grupo -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo) tiene dos sistemas de anillos condensados compuestos colectivamente por 7-12 átomos de carbono. En otro aspecto adicional, R^2 es -(alquil C_1-C_3)-(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-eno. En otro aspecto adicional, R^2 es -(CH_2)-(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-eno.

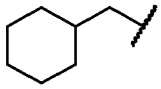
c. Grupos R^3

En un aspecto, R^3 es alquilo C_1-C_8; alcoxialquilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8); o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1.

En un aspecto adicional, R^3 es un grupo que tiene una estructura representada por una fórmula:



En un aspecto adicional, R^3 es un grupo que tiene una estructura representada por una fórmula:



En un aspecto adicional, R^3 es -CH_2-Ar^1.

d. Grupos R^{10A}, R^{10B}, R^{10C}, R^{10D} y R^{10E}

En un aspecto, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -C(O)CH=CH_2 y -(CH_2)C(O)CH=CH_2; siempre que no más de uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sea -C(O)CH=CH_2 o -(CH_2)C(O)CH=CH_2; y siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno. En un aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$ o -$N(CH_3)_2$; siempre que al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5, -CH_3, -CF_3 u -OCF_3; siempre que al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5 y -CF_3; siempre que al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sea hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$ o -$N(CH_3)_2$; siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5, -CH_3, -CF_3 u -OCF_3; siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5 y -CF_3; siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$ o -$N(CH_3)_2$; siempre que al menos tres de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5, -CH_3, -CF_3 u -OCF_3; siempre que al menos tres de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5 y -CF_3; siempre que al menos tres de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, -SF_5, -NO_2, -CH_3, -CH_2F, -CHF_2, -CF_3, -OCF_3, -$NHCH_3$ o -$N(CH_3)_2$; siempre que al menos cuatro de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente

hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos cuatro de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos cuatro de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno.

En un aspecto adicional, uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; y cada uno de los restantes de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es hidrógeno. En otro aspecto adicional, uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es $-NHC(O)CH=CH_2$; y cada uno de los restantes de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es hidrógeno. En un aspecto adicional, uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; y cada uno de los restantes de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} es hidrógeno.

En un aspecto, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; siempre que al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} sean hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; siempre que al menos tres de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos tres de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10d} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos tres de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} sean hidrógeno.

En un aspecto, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; siempre que al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10d} es hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos dos de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} sean hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; siempre que al menos tres de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos tres de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c}, R^{10e} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos tres de R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} y R^{10e} sean hidrógeno.

e. Grupos R^{20A}, R^{20B}, R^{20C} y R^{20D}

En un aspecto, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, siempre que al menos uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sea hidrógeno. En un aspecto adicional, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es hidrógeno.

En un aspecto, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; siempre que al menos uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sea hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sea hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; siempre que al menos dos de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos dos de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos dos de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sean hidrógeno.

En un aspecto adicional, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; siempre que al menos tres de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$; siempre que al menos tres de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c}, R^{20d} y R^{10e} sean hidrógeno. En otro aspecto adicional, cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$; siempre que al menos tres de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sean hidrógeno.

En un aspecto adicional, uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; y cada uno de los restantes de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es hidrógeno. En otro aspecto adicional, uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{10d} es $-NHC(O)CH=CH_2$; y cada uno de los restantes de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es hidrógeno. En un aspecto adicional, uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; y cada uno de los restantes de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} es hidrógeno.

f. Grupos AR^1

En un aspecto, Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En un aspecto adicional, Ar^1 no está sustituido.

En un aspecto adicional, Ar^1 está sustituido con 0 o 1 grupo que es $-NHC(O)CH=CH_2$ o $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En un aspecto adicional, Ar^1 está sustituido con 0 o 1 grupo que es $-NHC(O)CH_2Cl$ o $-NHSO_2CH=CH_2$.

En un aspecto adicional, Ar^1 es fenilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-OCF_3$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$.

En un aspecto adicional, Ar^1 es fenilo monosustituido con un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo monosustituido con un grupo seleccionado de $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo monosustituido con $-NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo monosustituido con $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo monosustituido con $-NHC(O)CH_2Cl$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo monosustituido con $-NHSO_2CH=CH_2$.

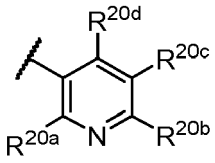
En un aspecto adicional, Ar^1 es fenilo no sustituido.

En un aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, siempre que no más de un grupo sea $-NHC(O)CH=CH_2$ o $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ y $-OCF_3$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$ y $-CF_3$.

En un aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo monosustituido con un grupo seleccionado de hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo monosustituido con un grupo seleccionado de $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo monosustituido con $-NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo monosustituido con $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo monosustituido con $-NHC(O)CH_2Cl$. En otro aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo monosustituido con $-NHSO_2CH=CH_2$.

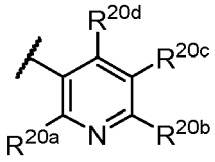
En un aspecto adicional, Ar^1 es piridinilo no sustituido.

En un aspecto adicional, piridinilo es un grupo que tiene una estructura representada por una fórmula:



cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, siempre que al menos uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sea hidrógeno.

En un aspecto adicional, piridinilo es un grupo que tiene una estructura representada por una fórmula:



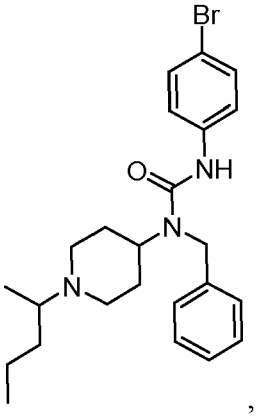
cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, siempre que al menos tres de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sean hidrógeno.

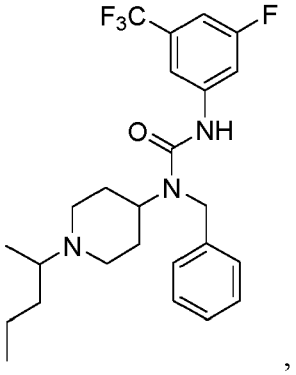
En un aspecto adicional, Ar^1 es fenilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo o benzo[d][1,3]dioxolilo. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,3-dihidroisobenzofuranilo o benzo[d][1,3]dioxolilo, y Ar^1 no está sustituido.

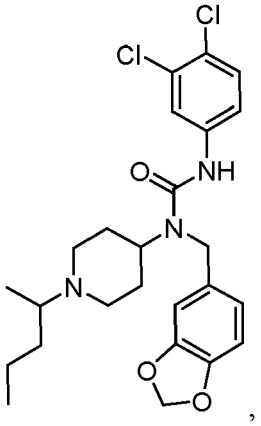
En un aspecto adicional, Ar^1 es fenilo, piridinilo, furanilo o benzo[d][1,3]dioxolilo. En otro aspecto adicional, Ar^1 es fenilo, piridinilo, furanilo o benzo[d][1,3]dioxolilo, y Ar^1 no está sustituido.

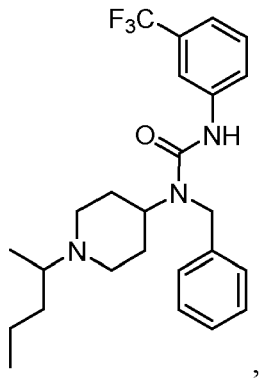
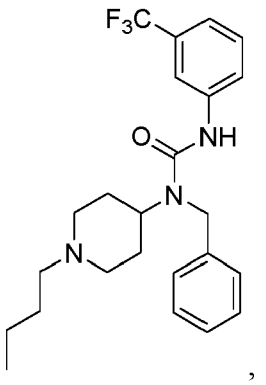
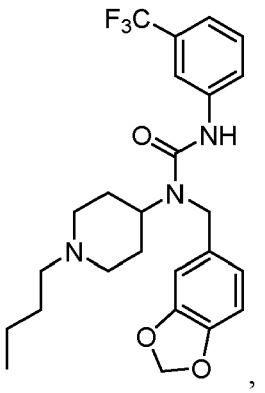
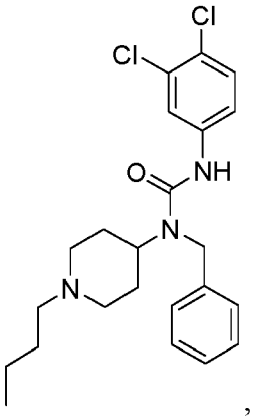
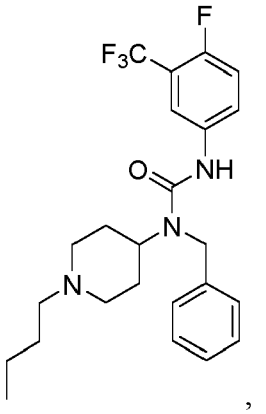
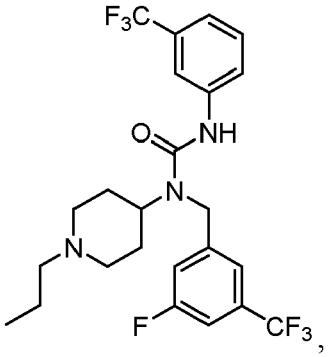
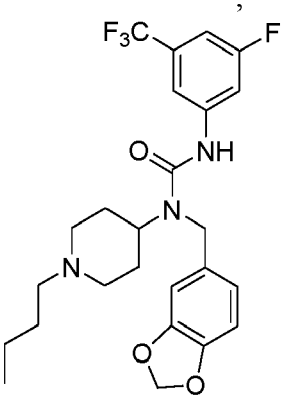
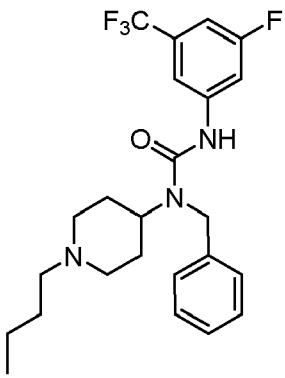
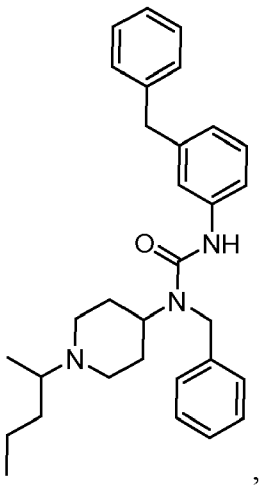
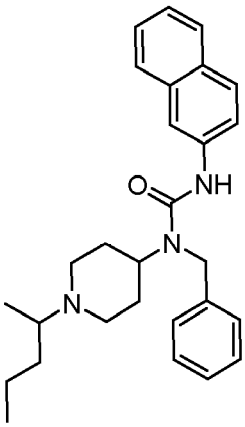
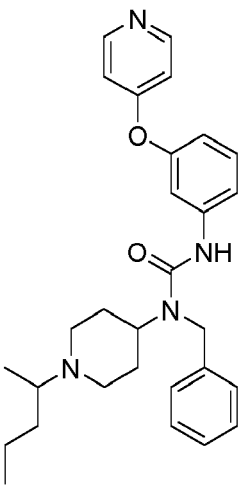
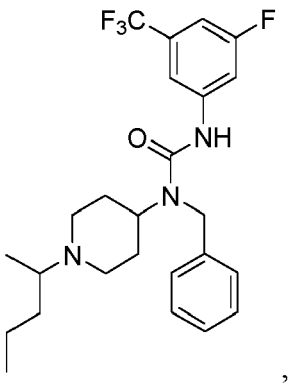
2. Compuestos de referencia y ejemplo

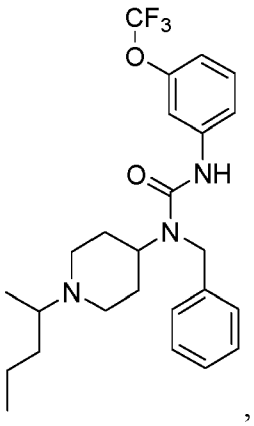
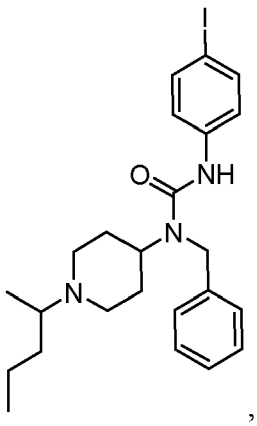
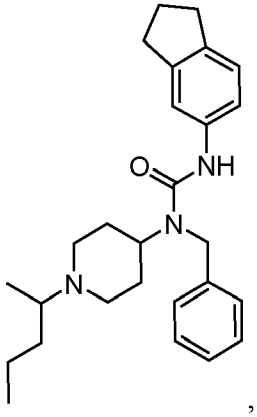
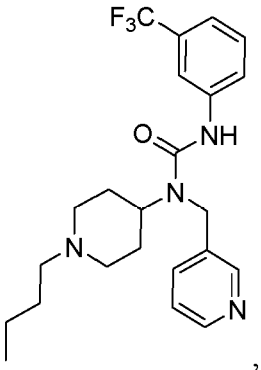
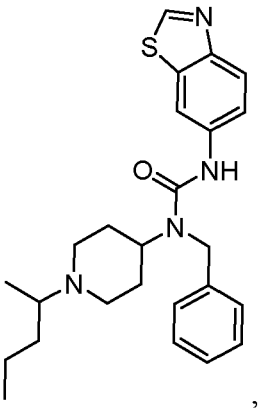
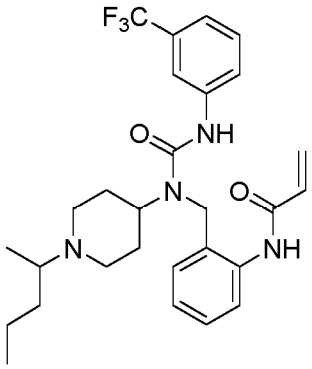
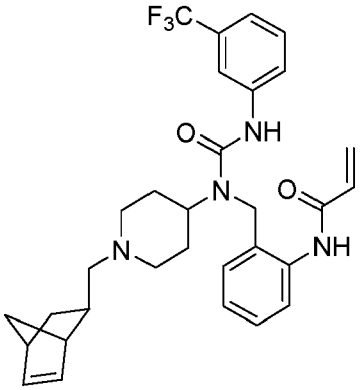
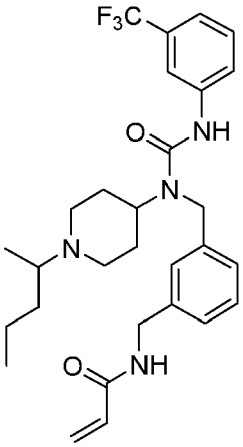
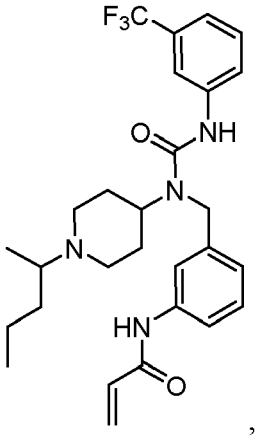
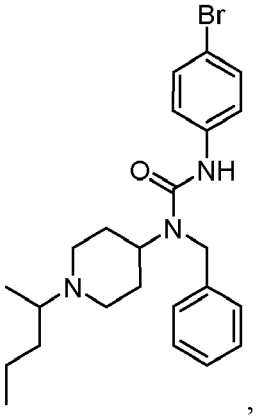
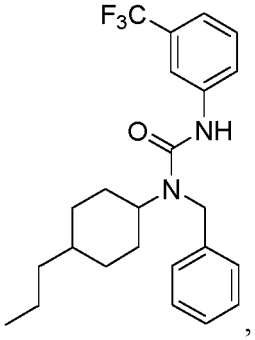
El compuesto puede seleccionarse de:

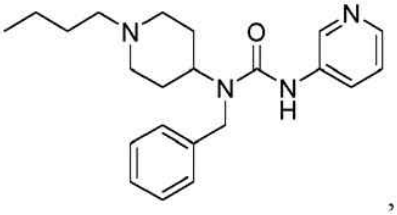






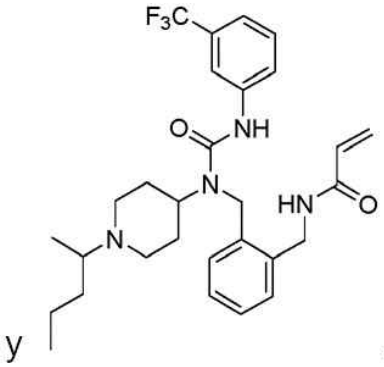

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



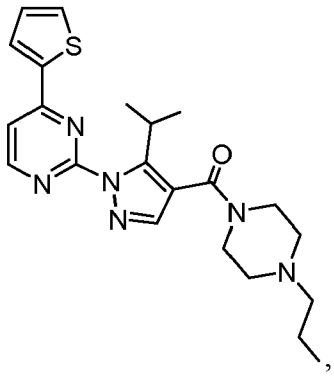
,

y

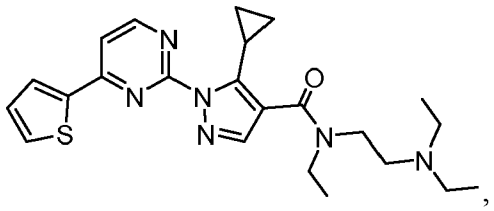


.

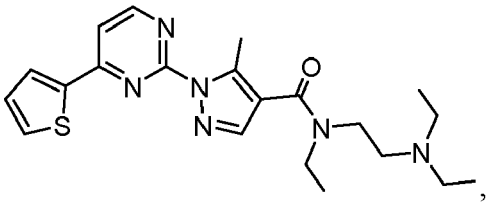
El compuesto puede seleccionarse de:



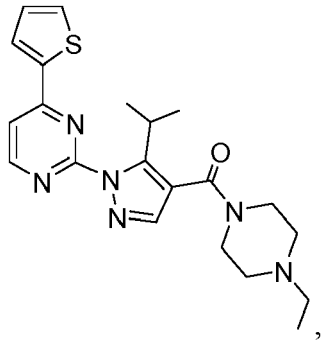
,



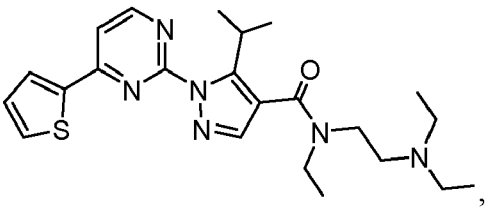
,



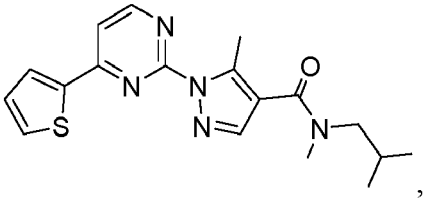
,



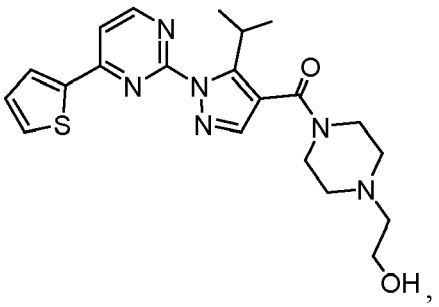
,



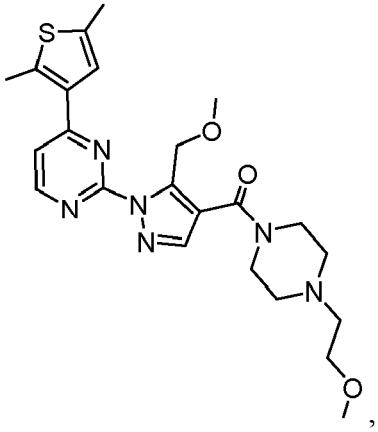
,



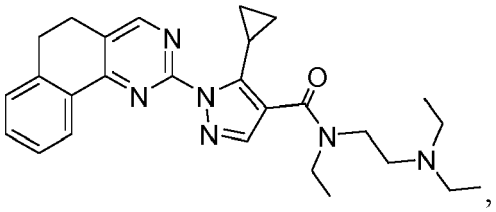
,



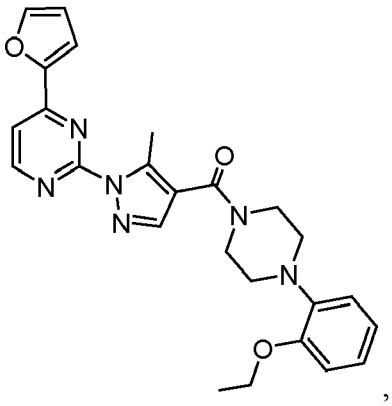
OH ,



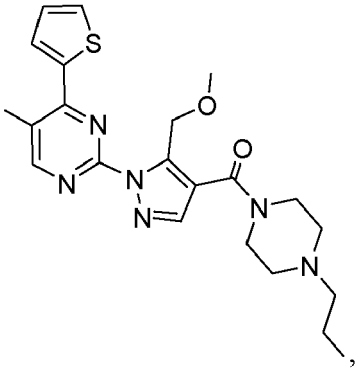
,



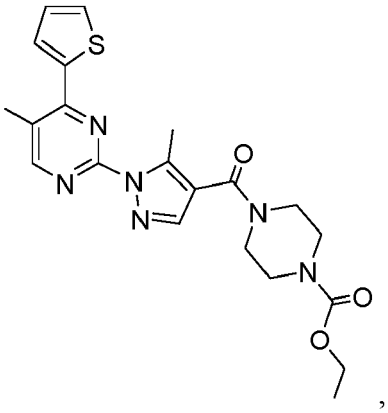
,



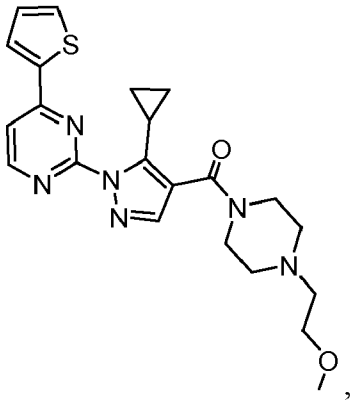
,



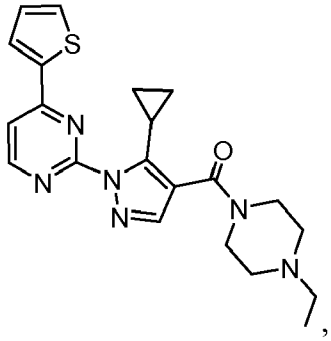
,



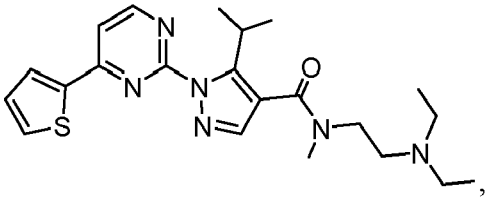
,



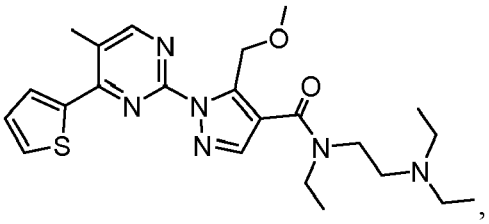
,



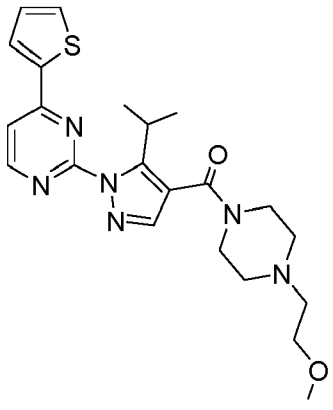
,

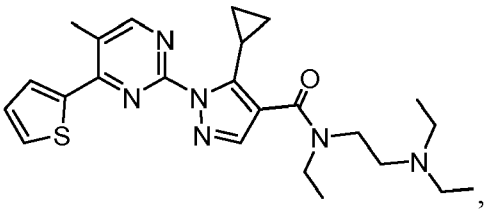


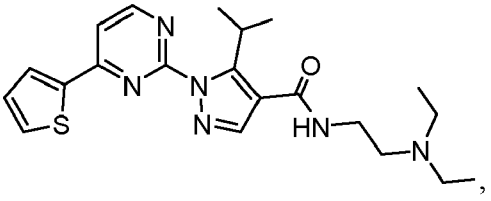
,

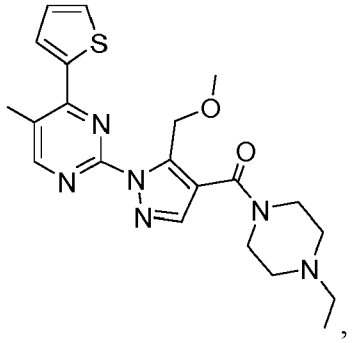


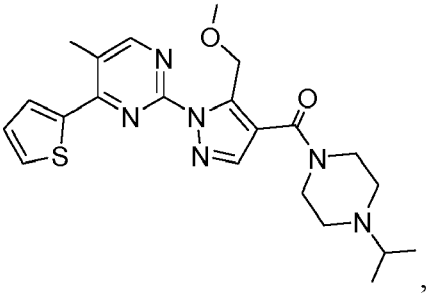
,

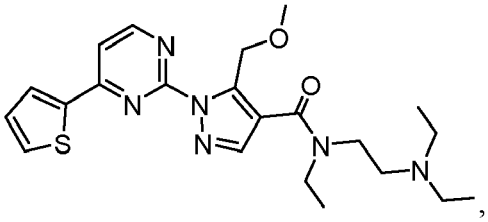


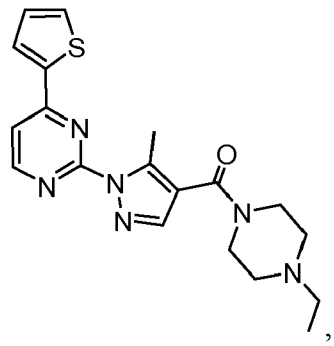


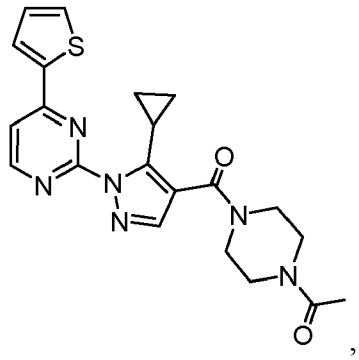


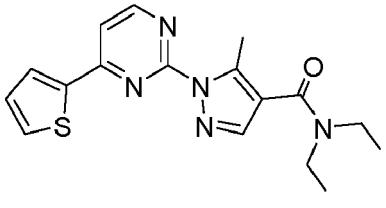


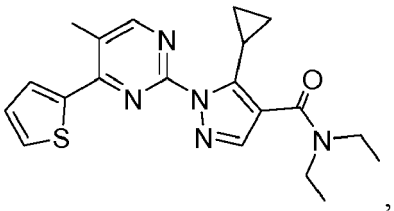


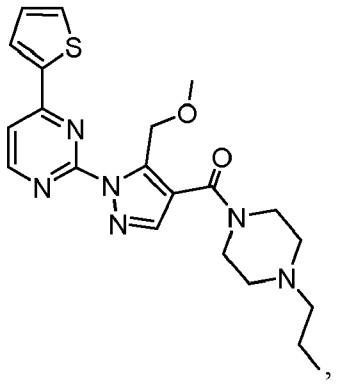


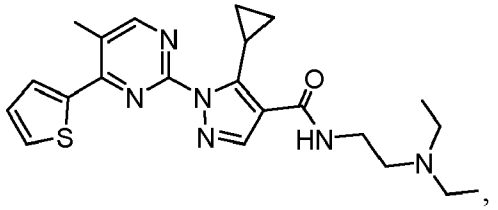


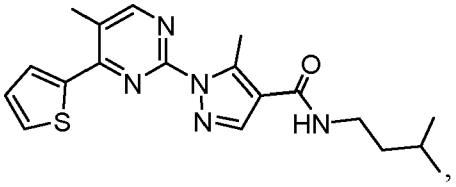


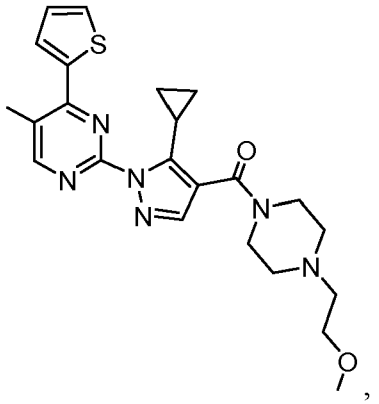


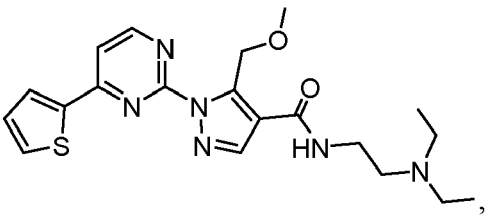


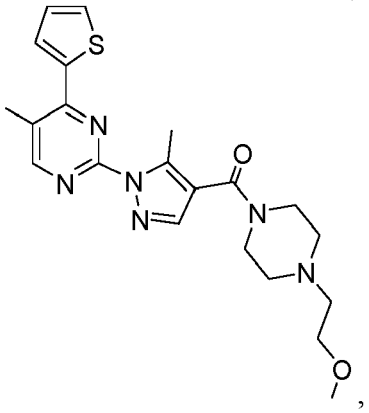


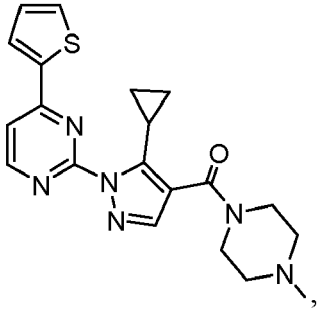


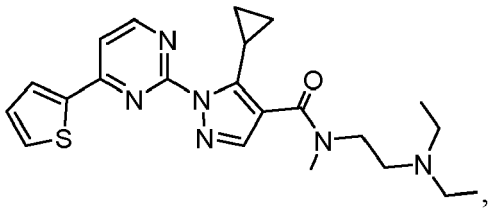


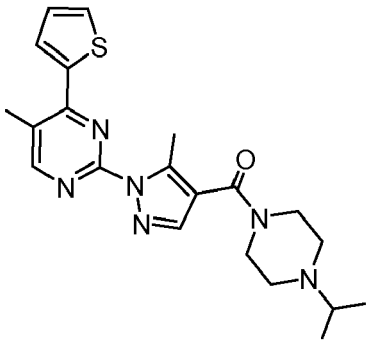




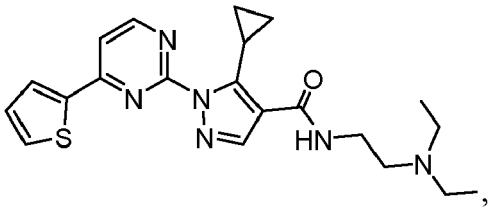




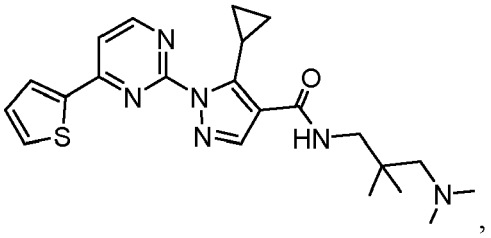




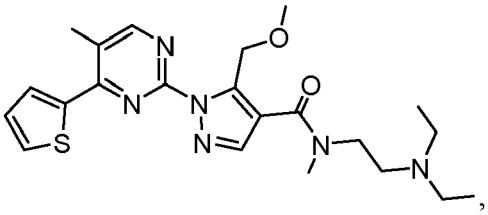
,



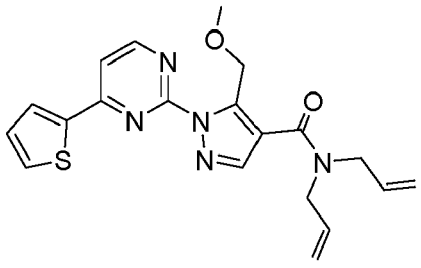
,



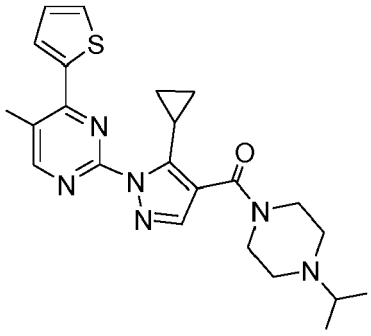
,



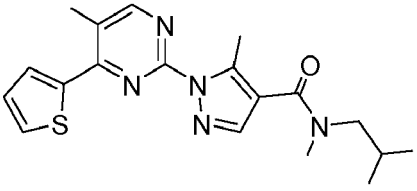
,



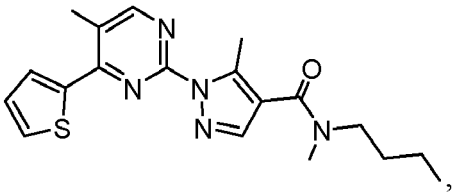
,



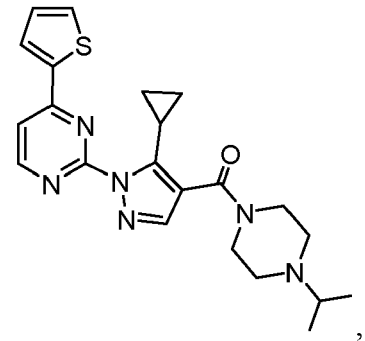
,



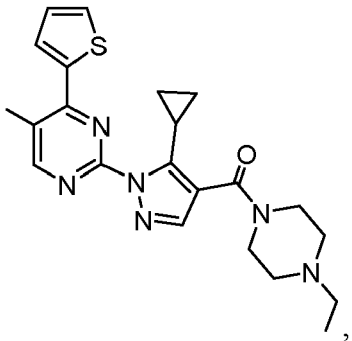
,



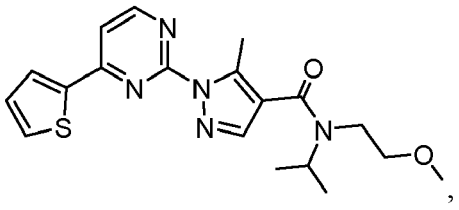
,



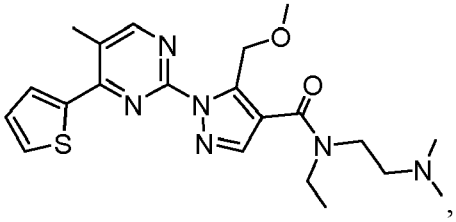
,



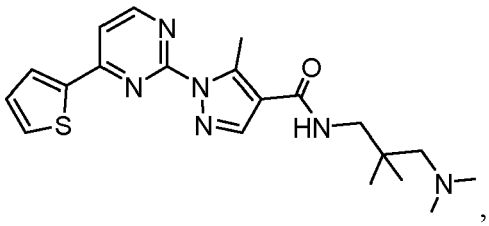
,

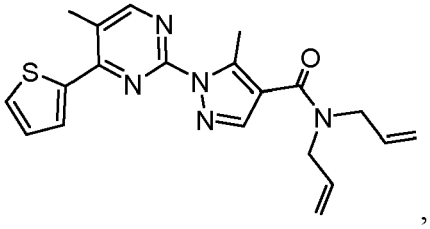


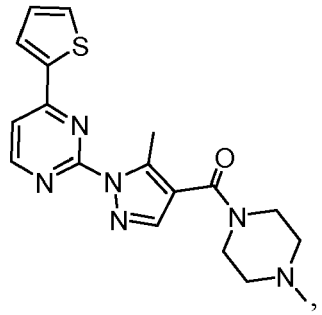
,

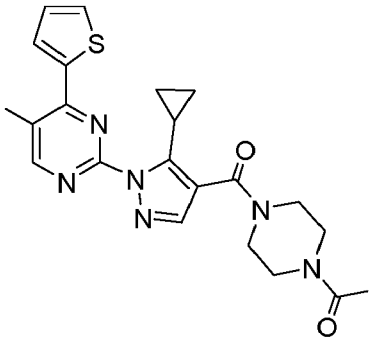


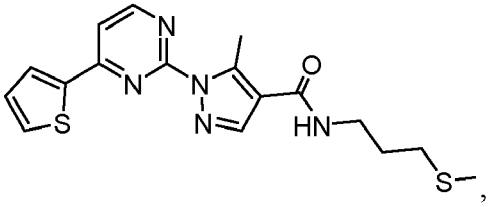
,

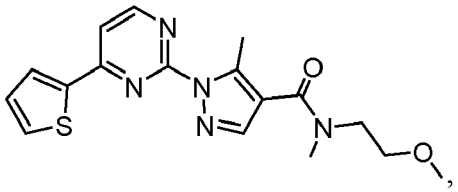


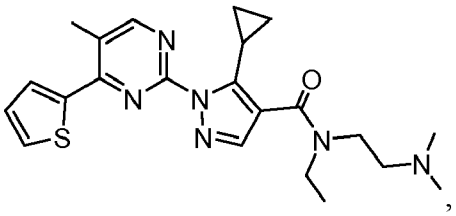


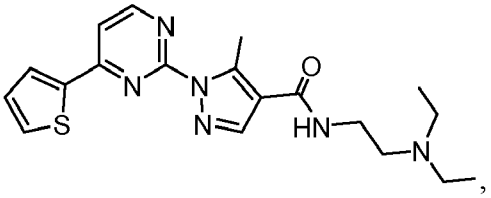


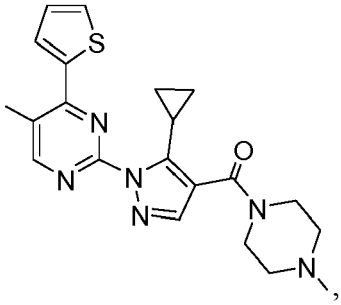


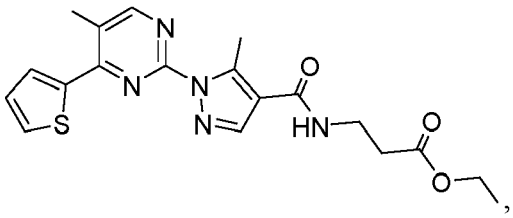


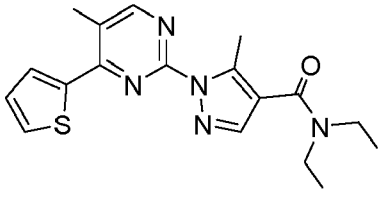


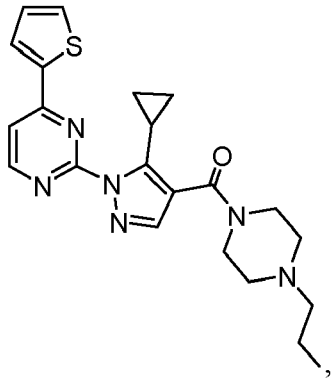


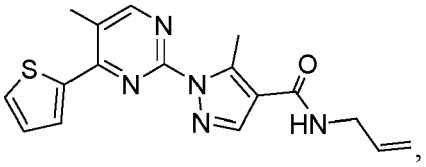


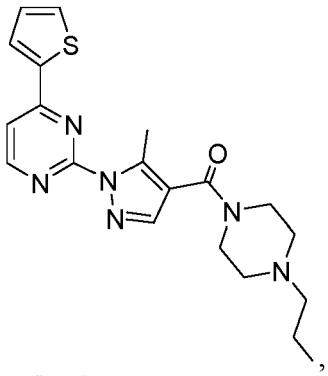


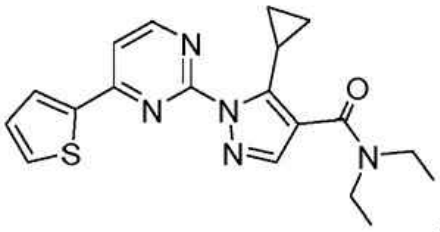


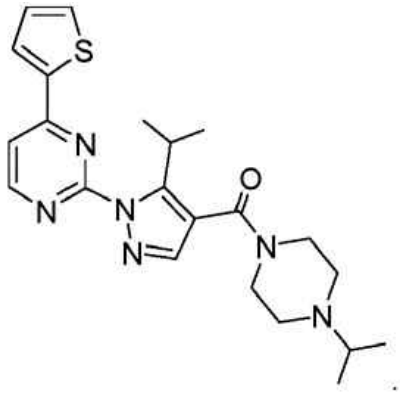






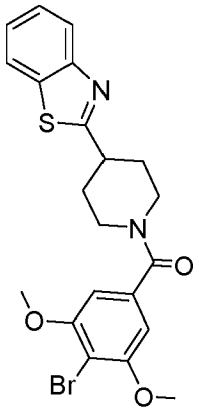


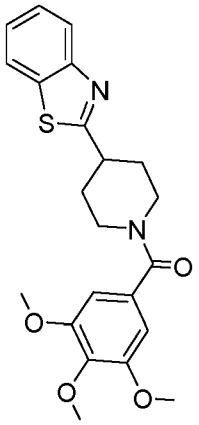


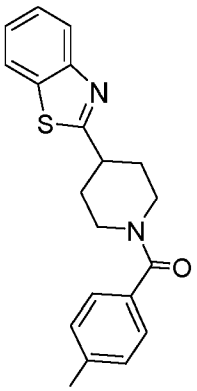


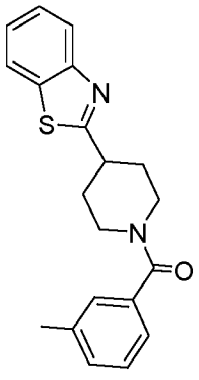
y

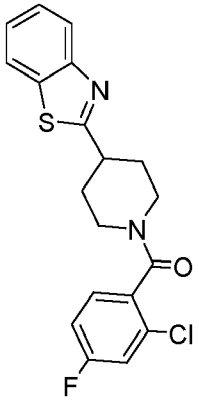
Un compuesto puede seleccionarse de:

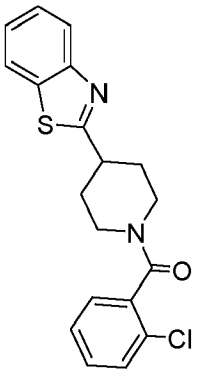


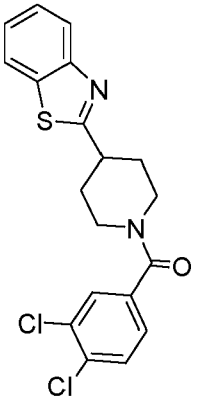
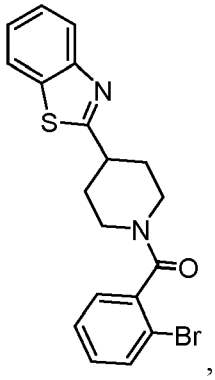
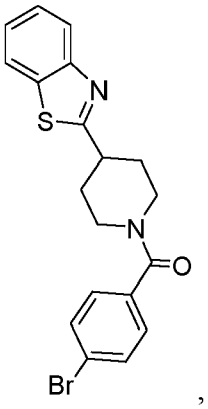
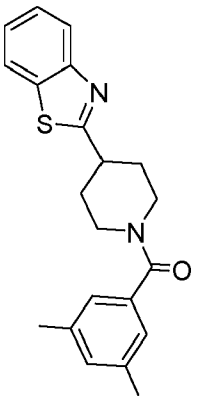
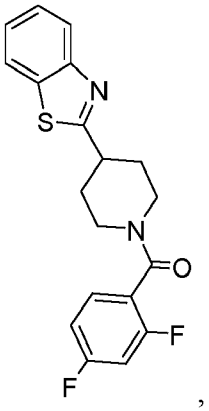
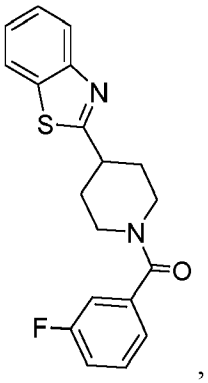
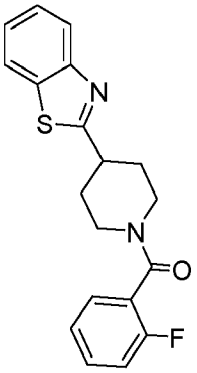
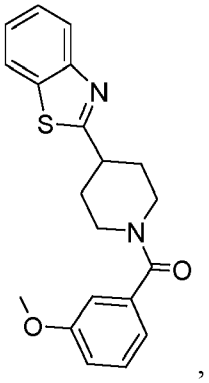
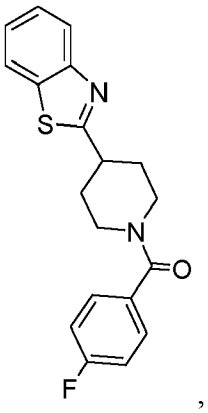
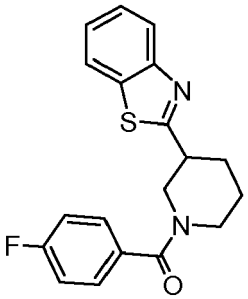
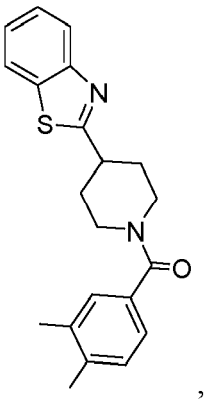
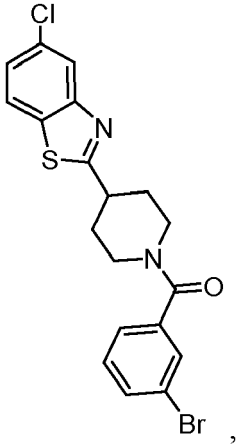


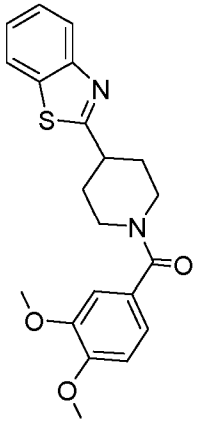




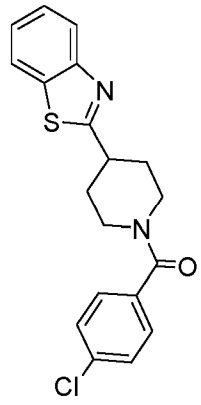




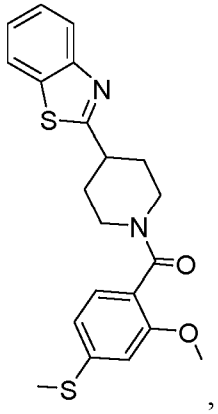

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



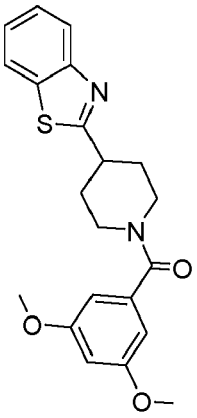
,



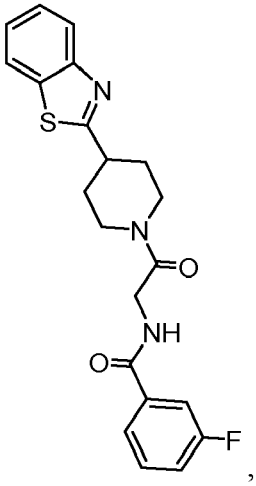
,



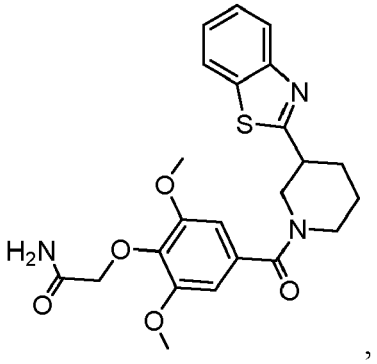
,



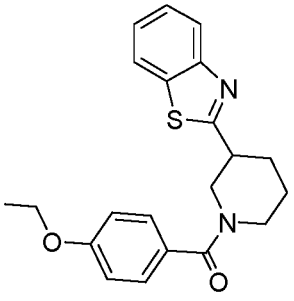
,



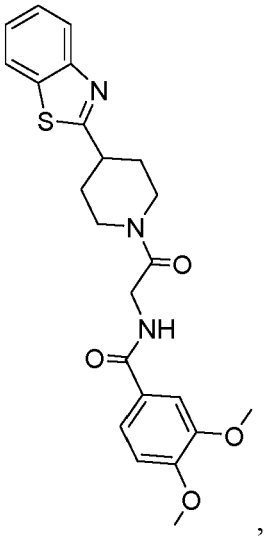
,



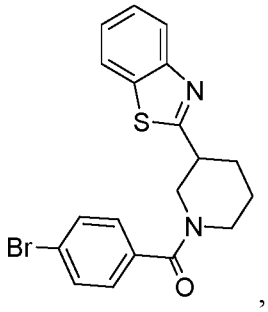
,



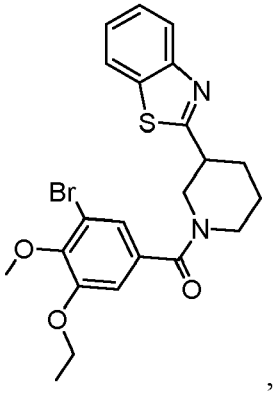
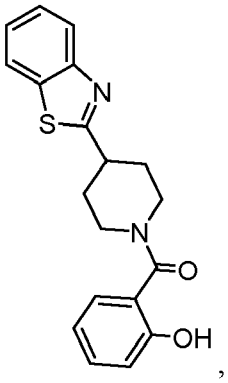
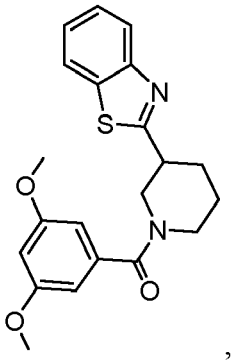
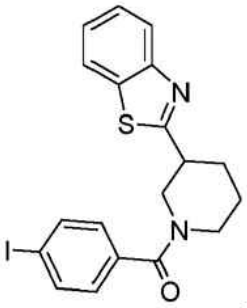
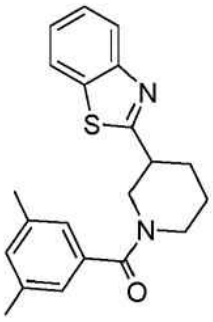
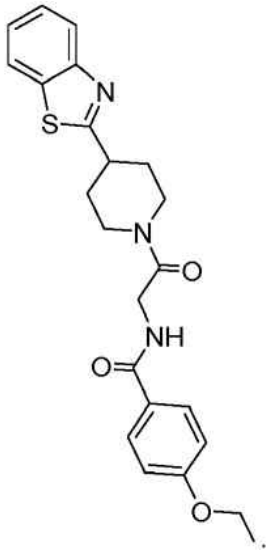
,



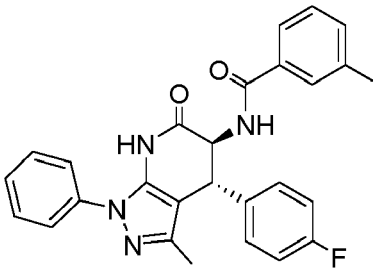
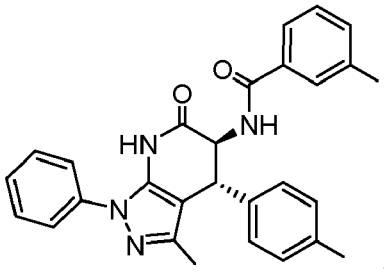
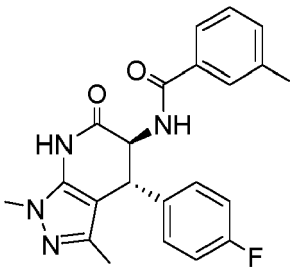
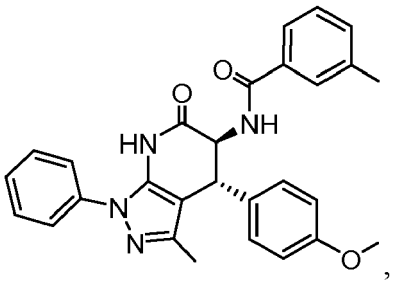
,

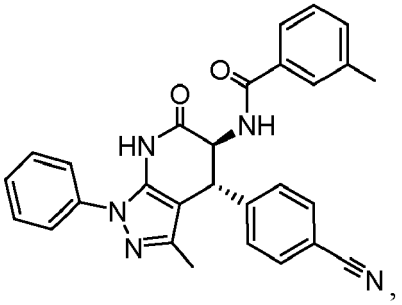


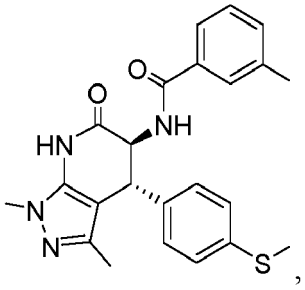
,

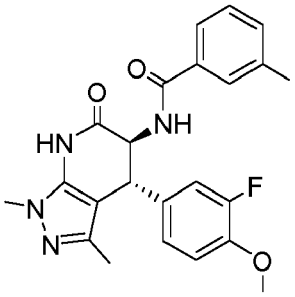

,

,

,

,

,

y

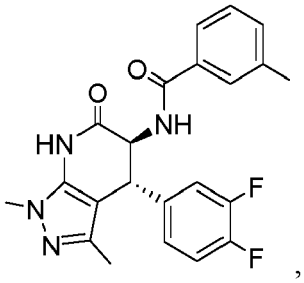
Un compuesto puede seleccionarse de:

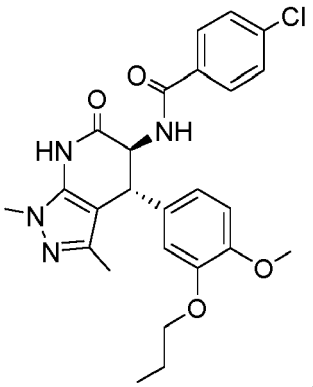

,

,

,

,

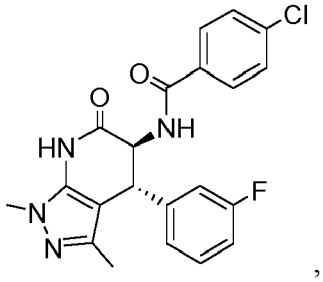


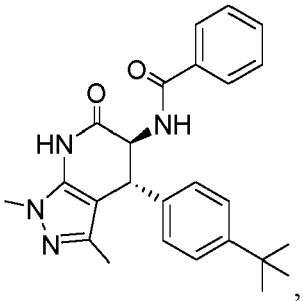


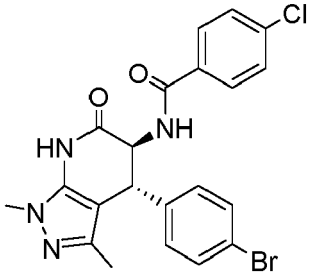


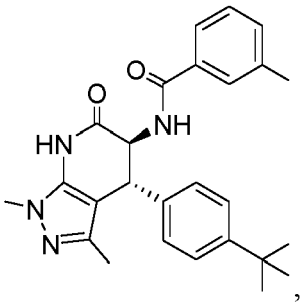


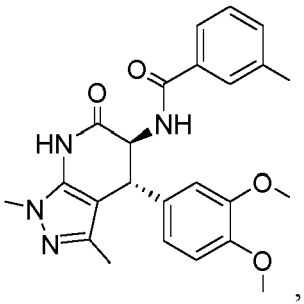


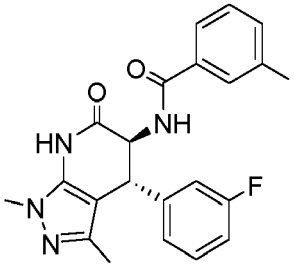




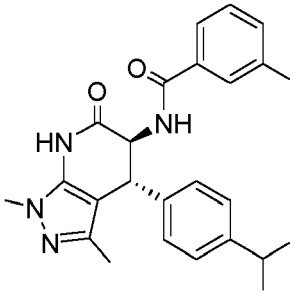




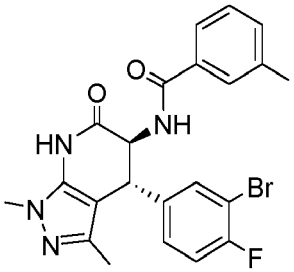




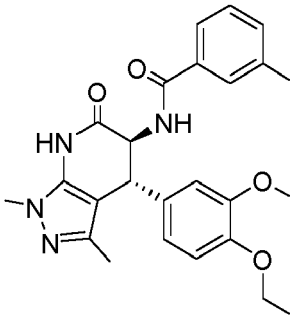
,



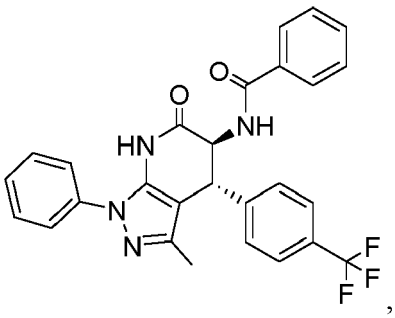
,



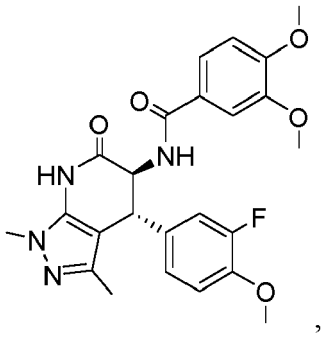
,



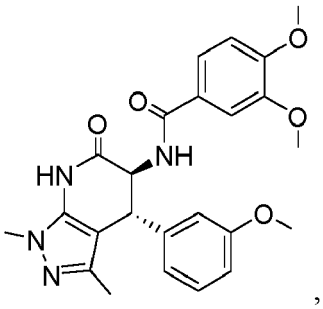
,



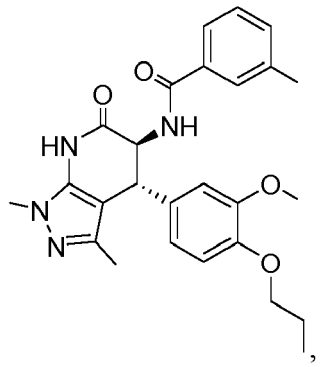
,



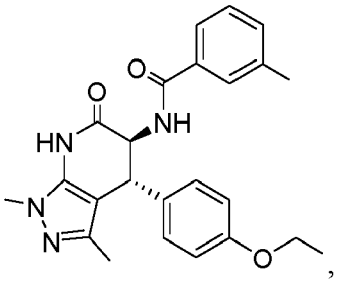
,



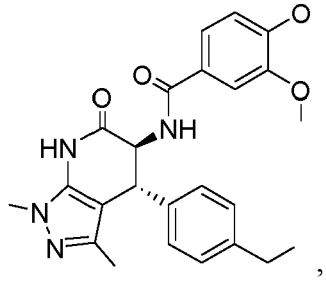
,



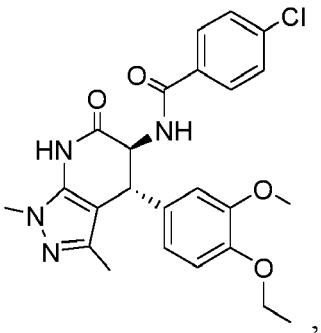
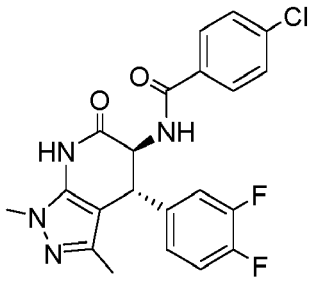
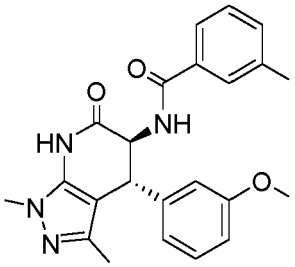
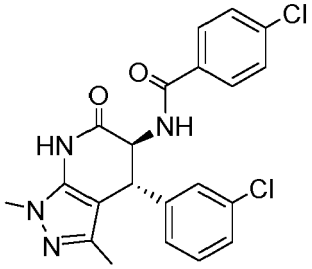
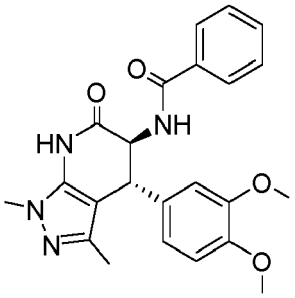
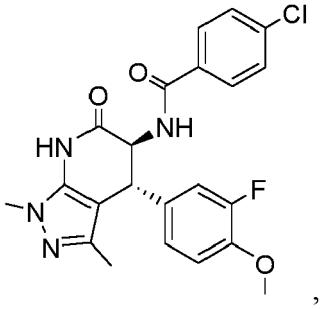
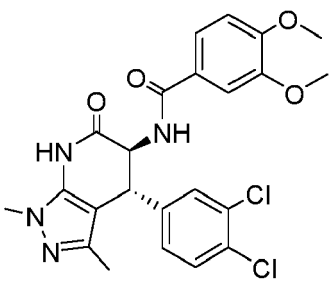
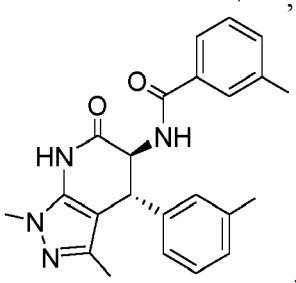
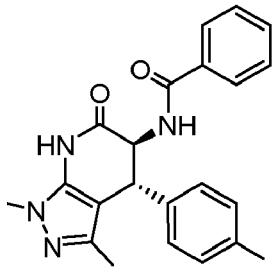
,



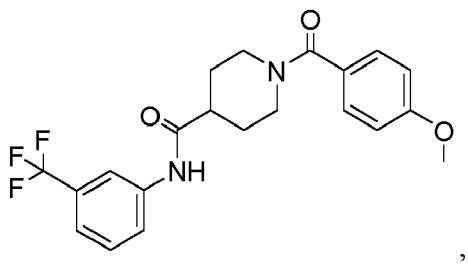
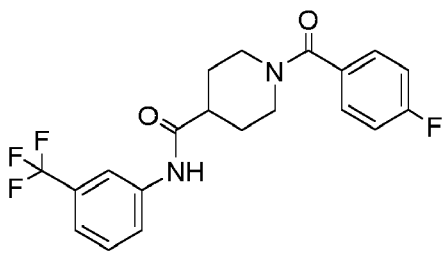
,

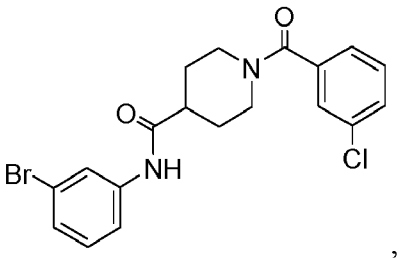


,

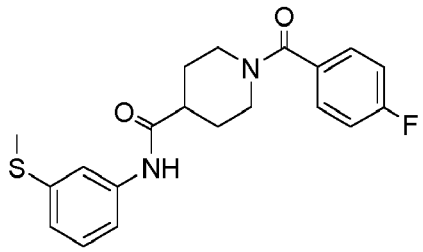

,

,

,

,

,

,

,

,

y .

Un compuesto puede seleccionarse de:

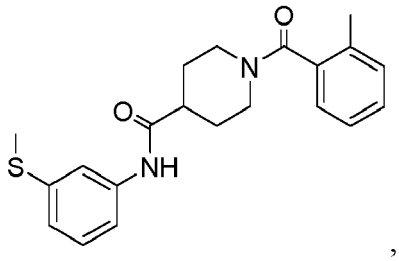

,

,



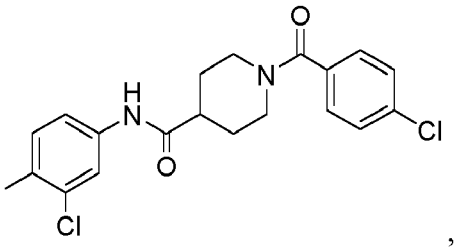
,



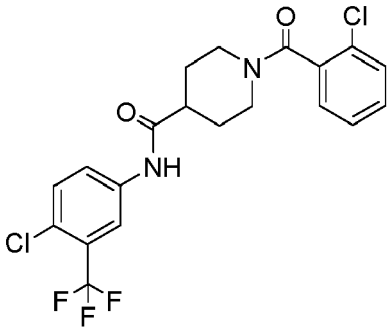
,



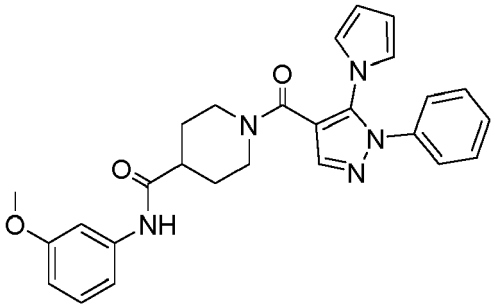
,



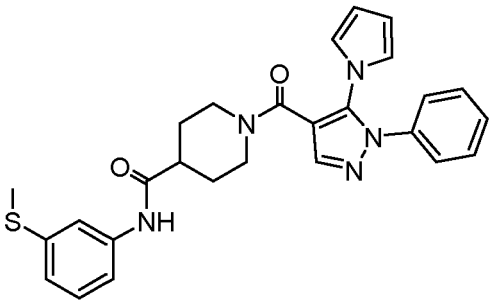
,



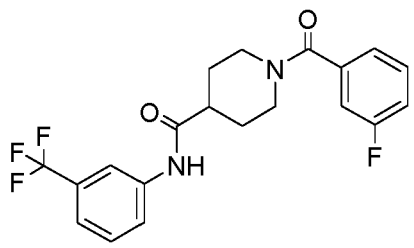
,



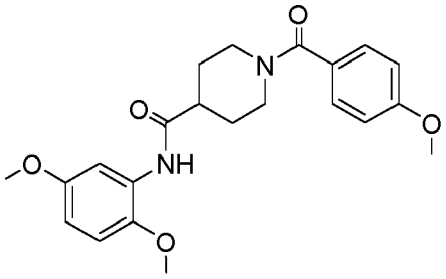
,



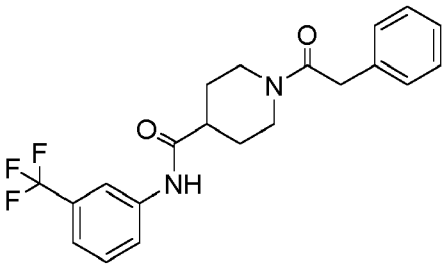
,



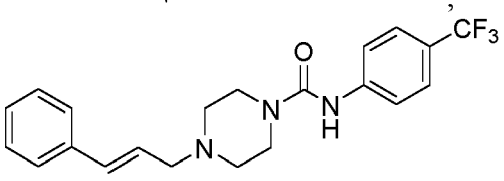
,



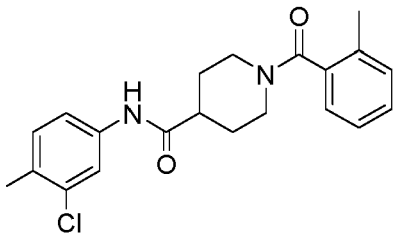
,



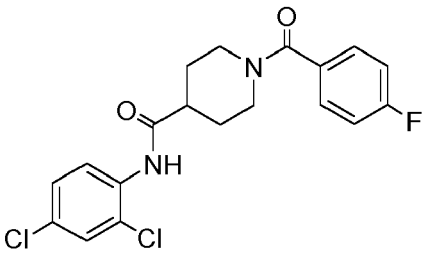
,



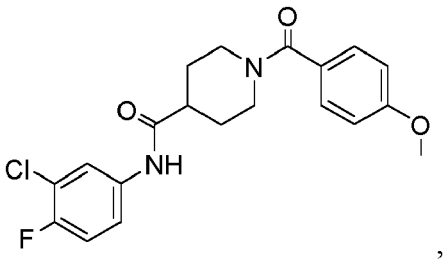
,



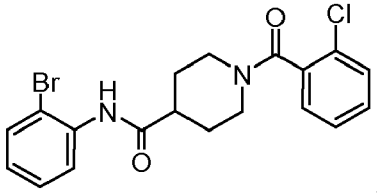
,



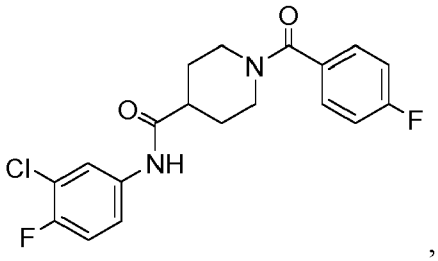
,



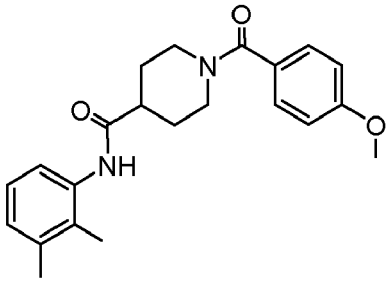
,



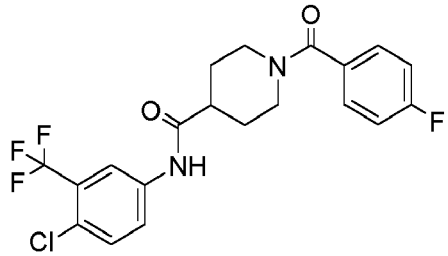
,



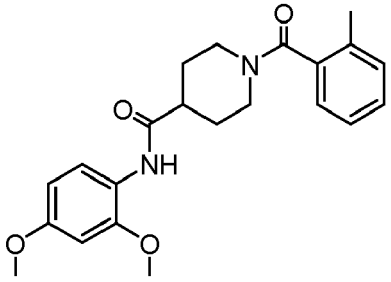
,



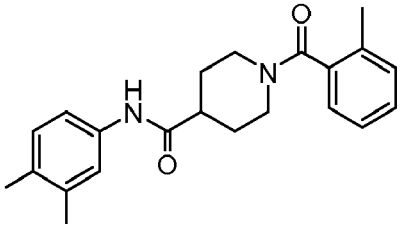
,



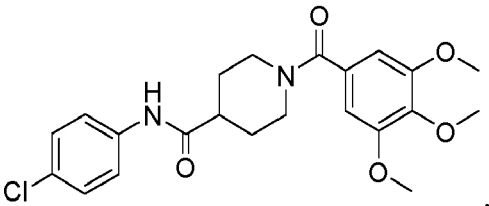
,



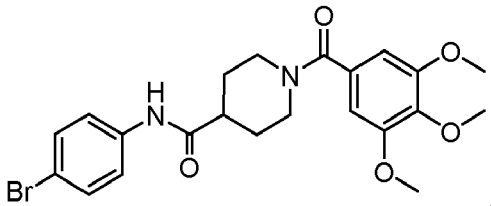
,



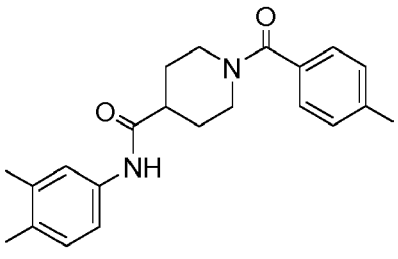
,



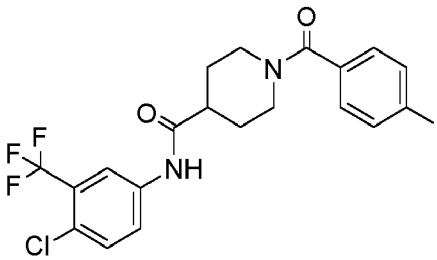
,



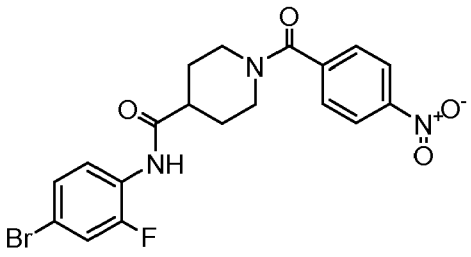
,



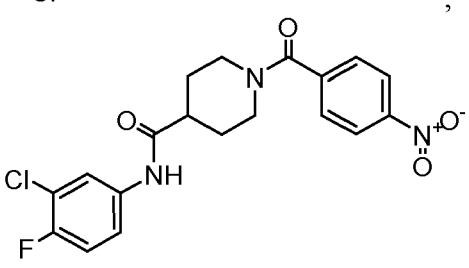
,



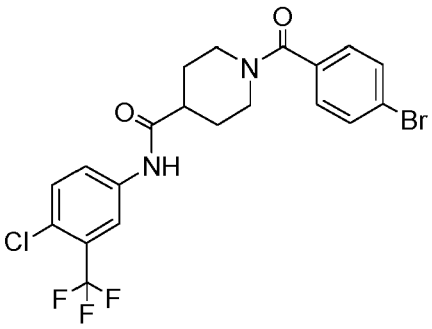
,



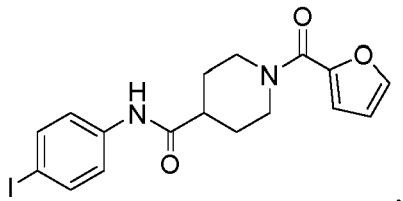
,



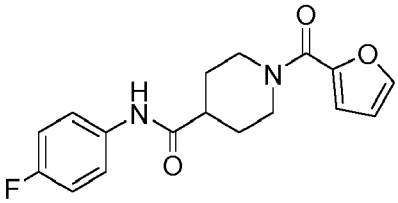
,



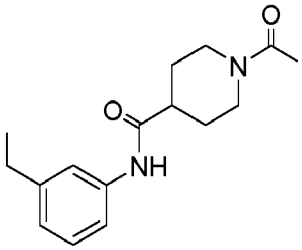
,



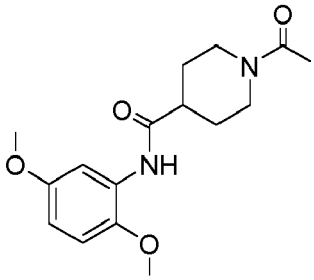
,



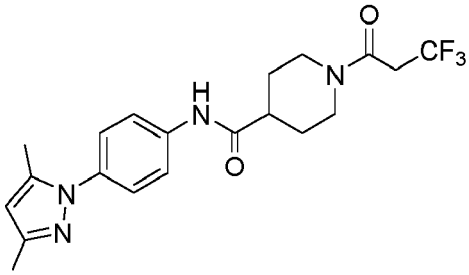
,



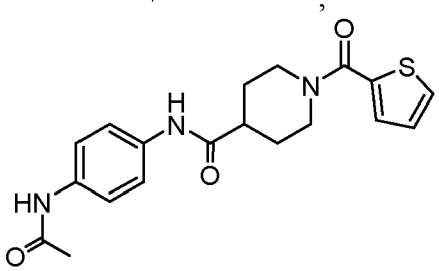
,



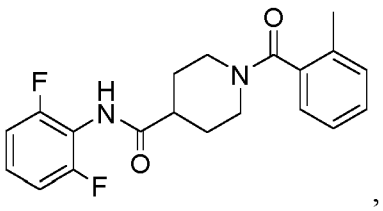
,



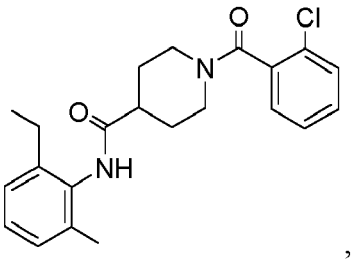
,



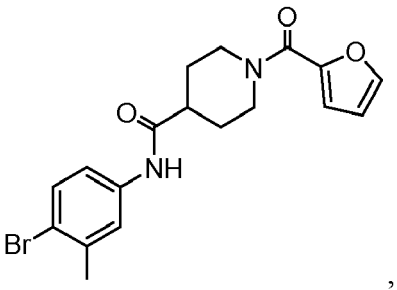
,



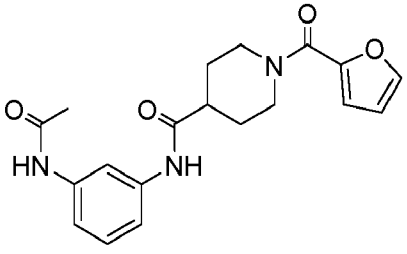
,



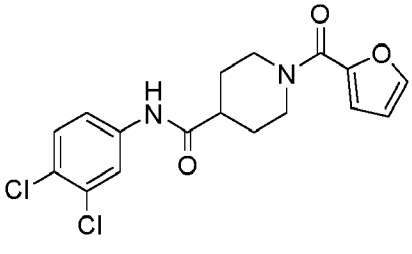
,



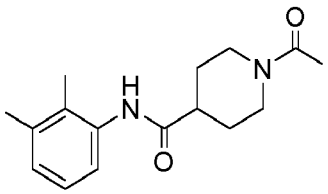
,



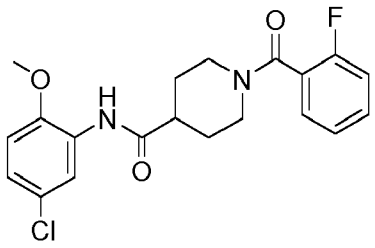
,



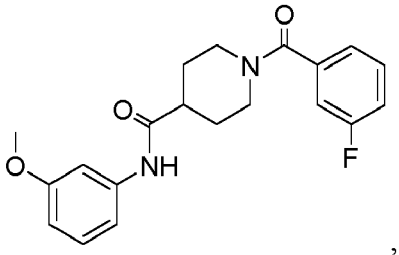
,



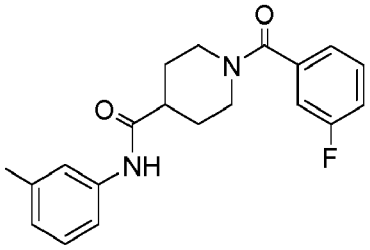
,



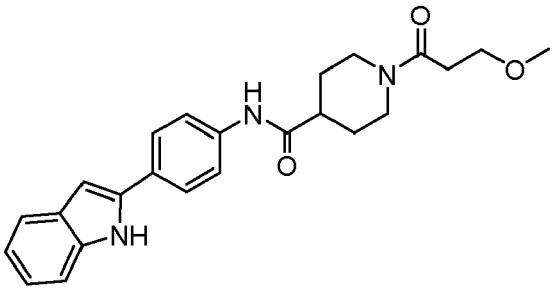
,



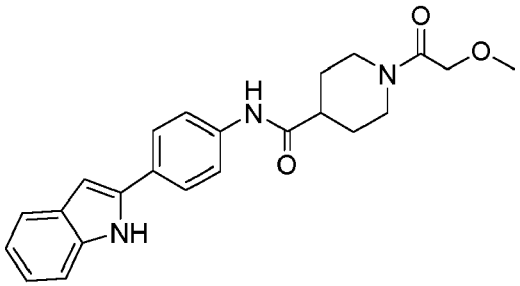
,



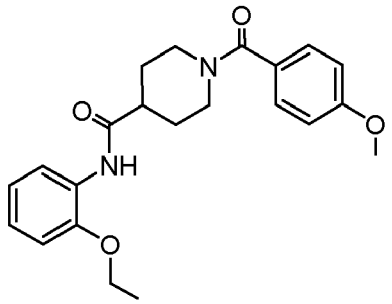
,



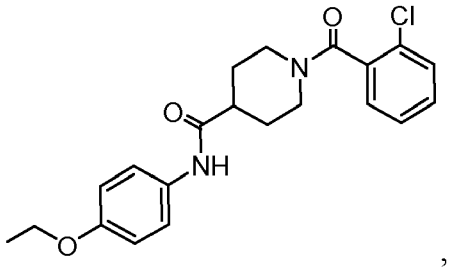
,



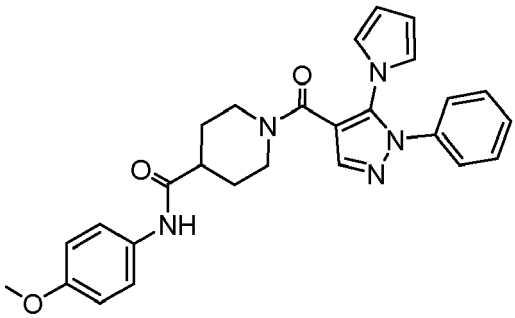
,



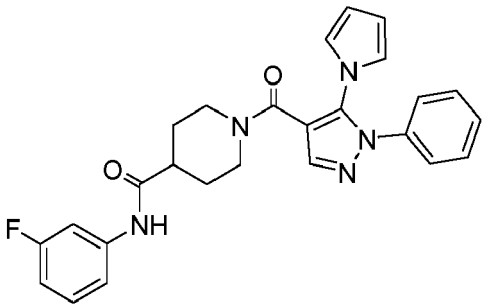
,



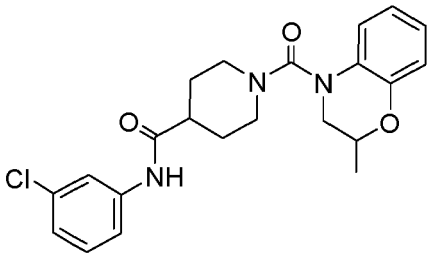
,



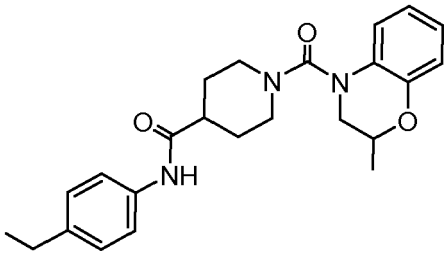
,



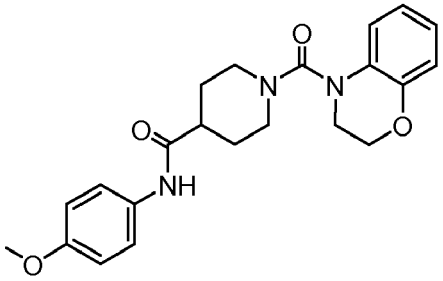
,



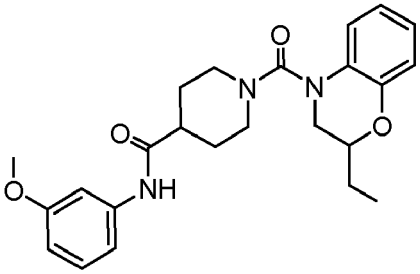
,



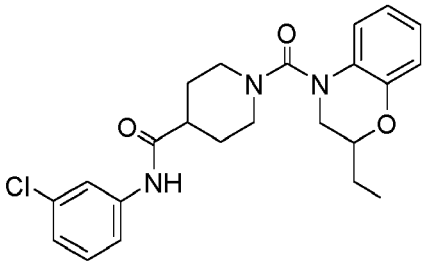
,



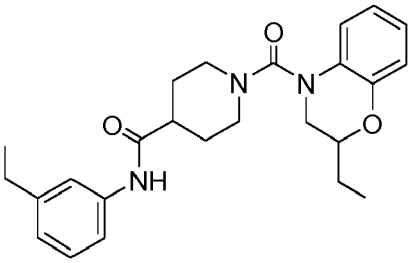
,



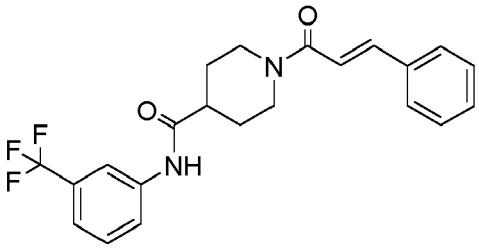
,



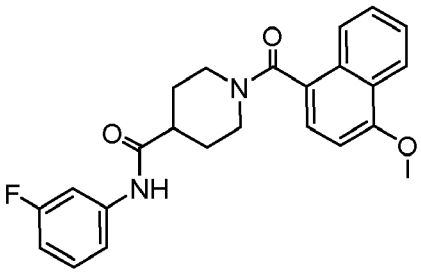
,



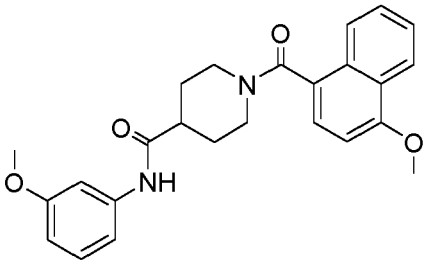
,



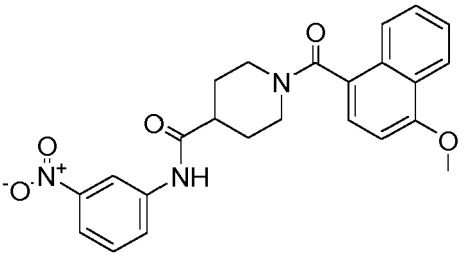
,



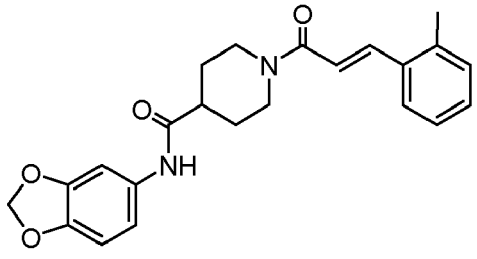
,



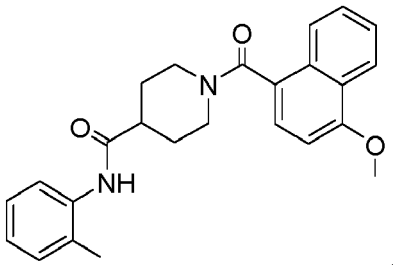
,



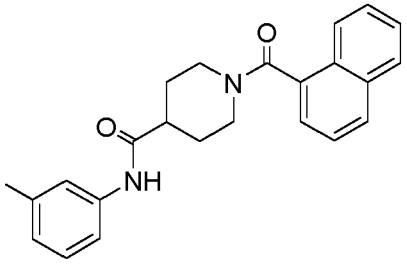
,



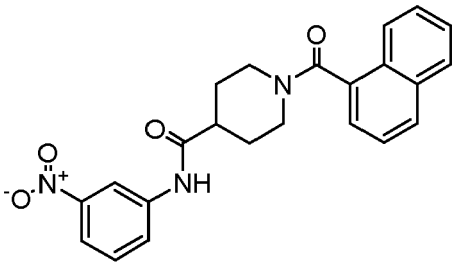
,



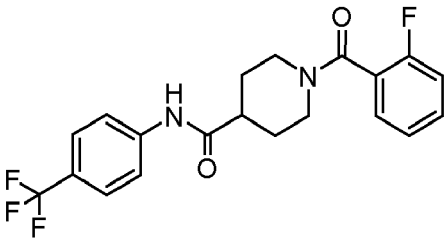
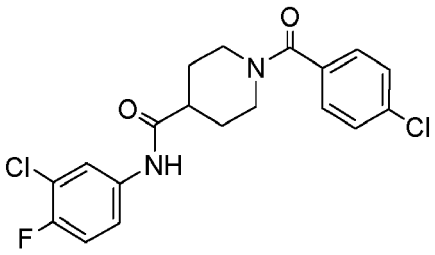
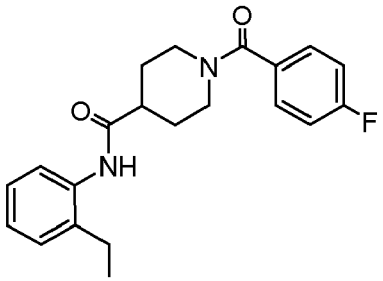
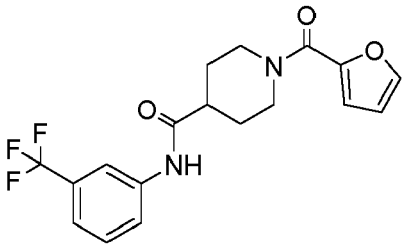
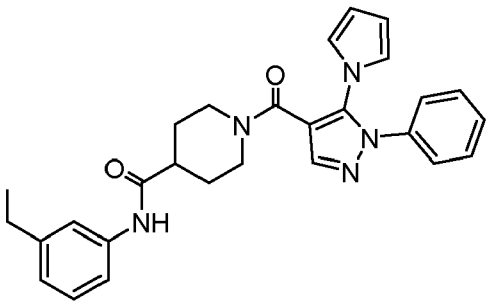
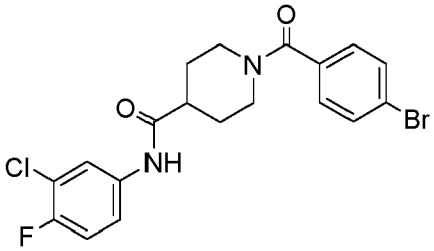
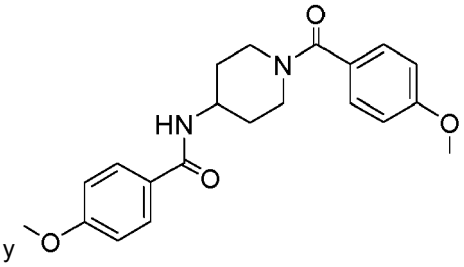
,



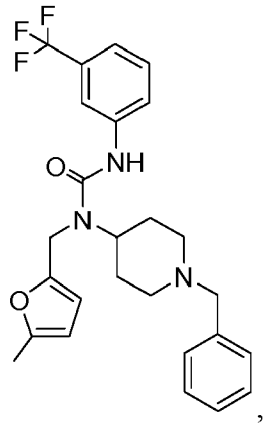
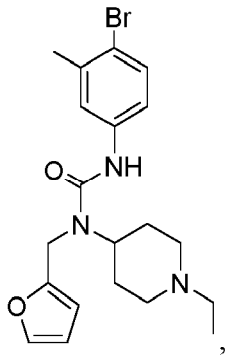
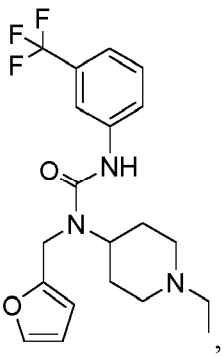
,

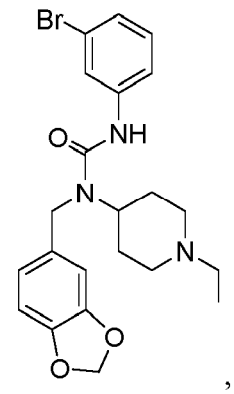


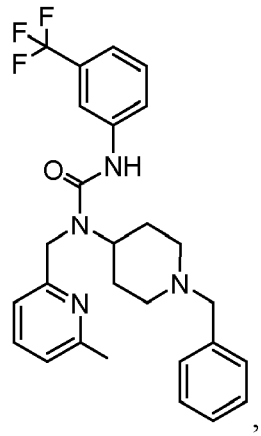
,

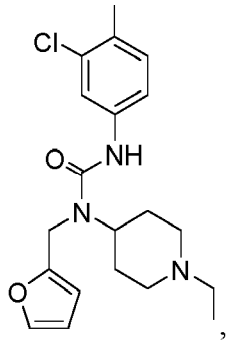

,

,

,

,

,

,
y

.

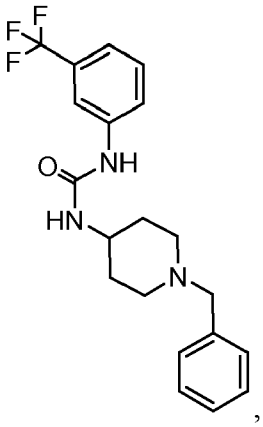
Un compuesto puede seleccionarse de:

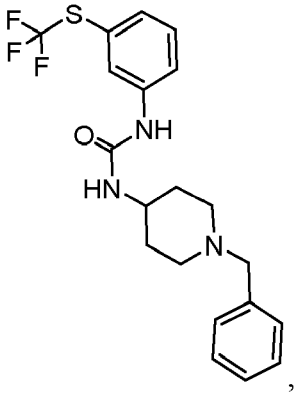

,

,

,

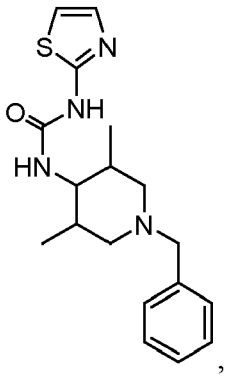

,

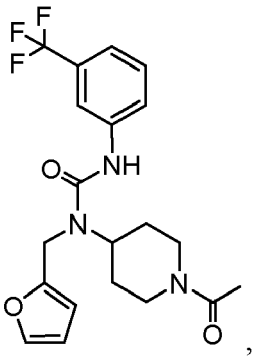

,

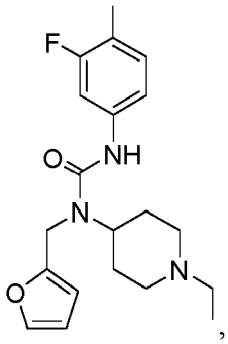

,

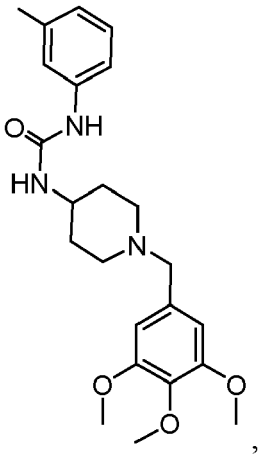

,

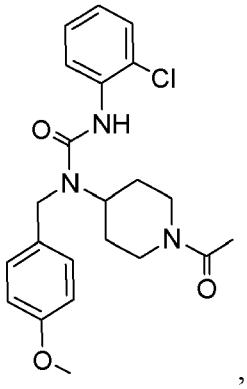

,

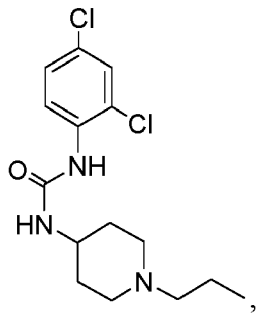

,

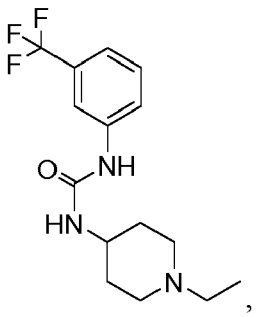

,

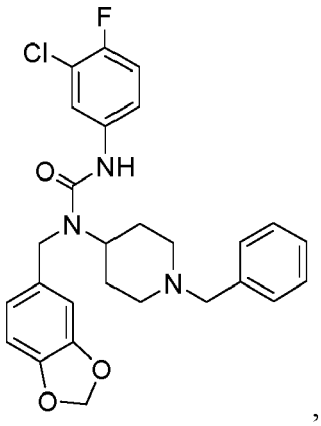

,

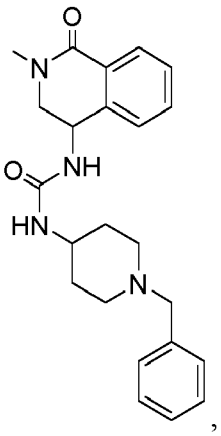

,

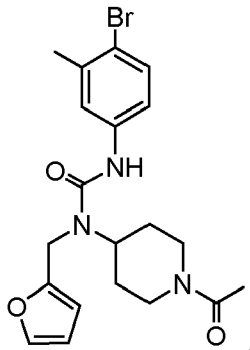

,

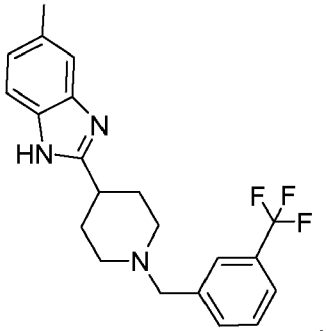

,

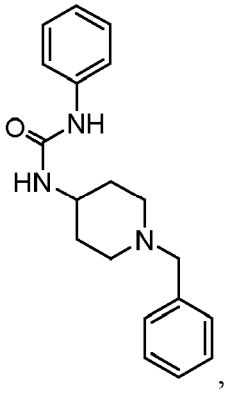

,

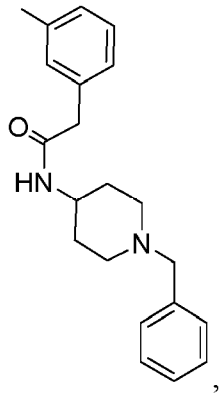

,

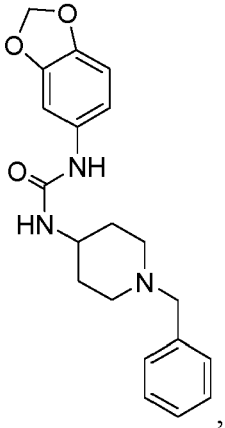

,

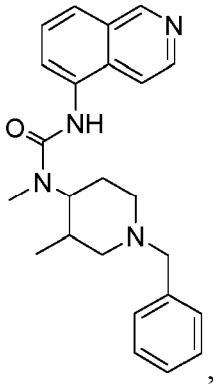

,

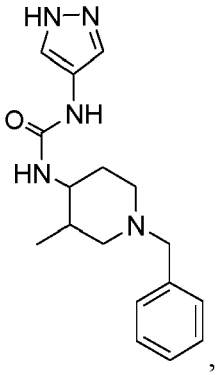

,

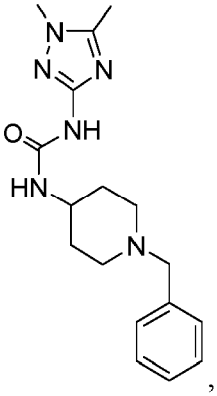

,

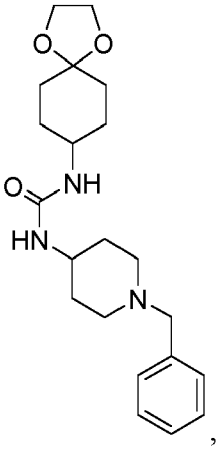

,

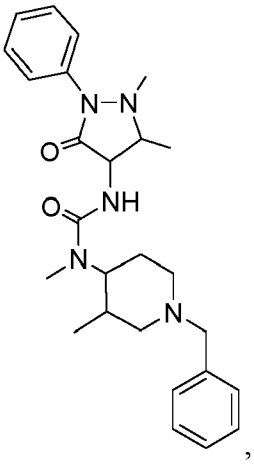

,

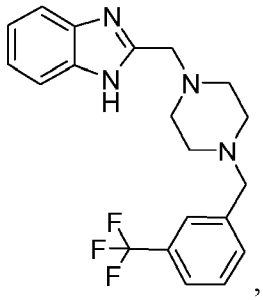

,


,

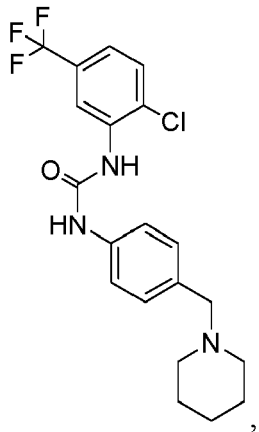

,


,

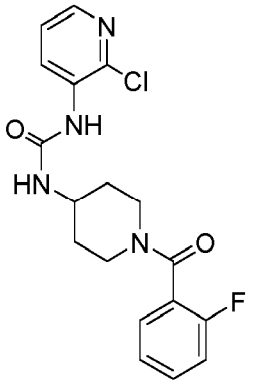

,



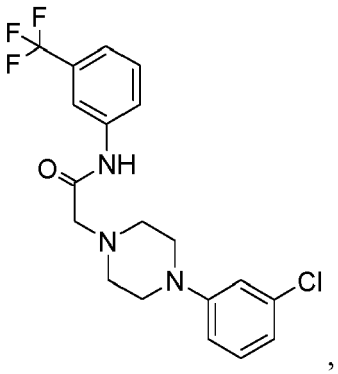
,



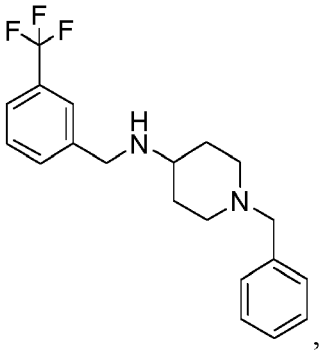
,



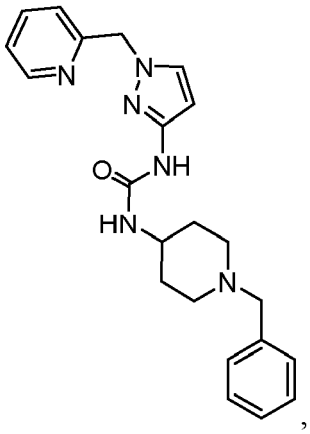
,



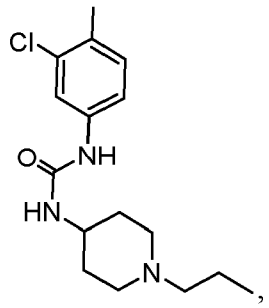
,



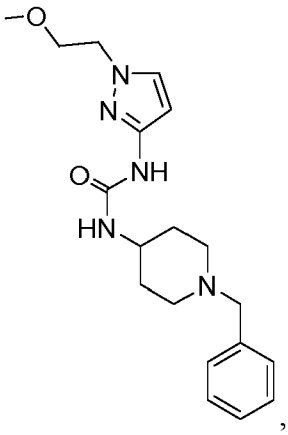
,



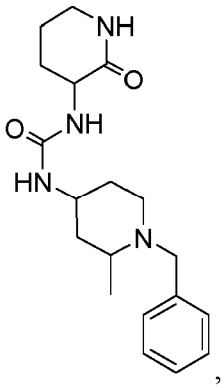
,



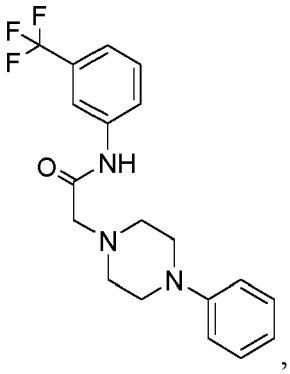
,



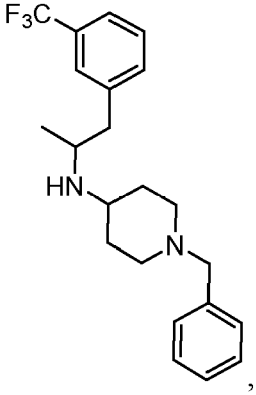
,



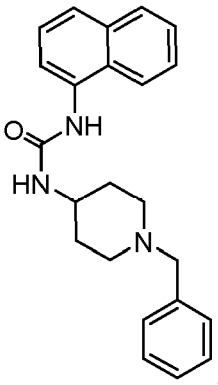
,



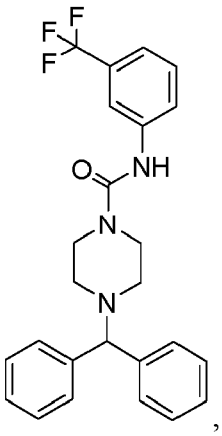
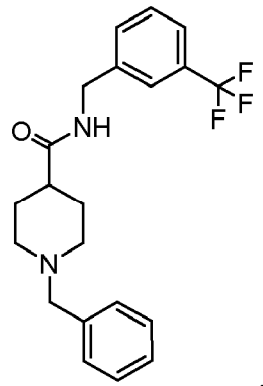
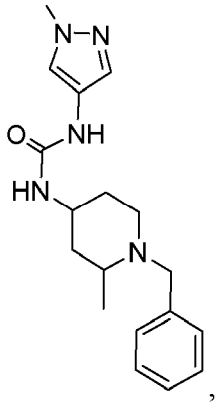
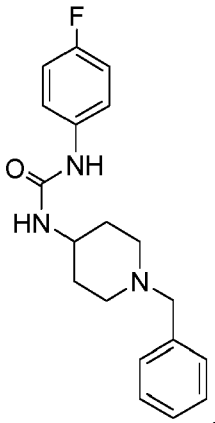
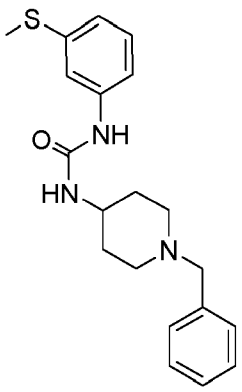
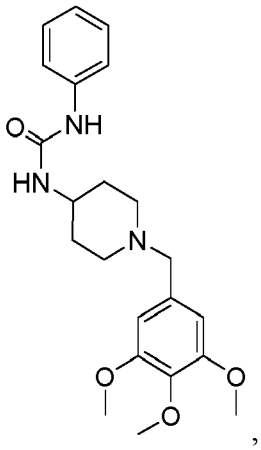
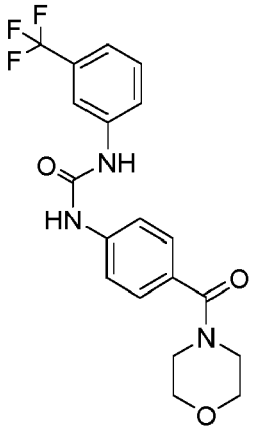
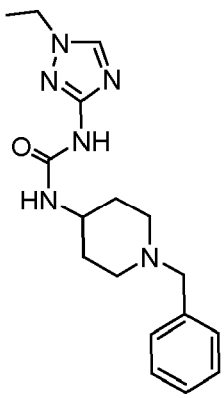
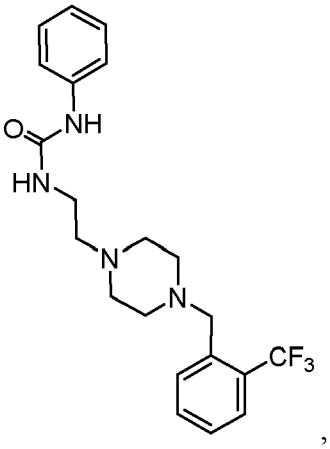
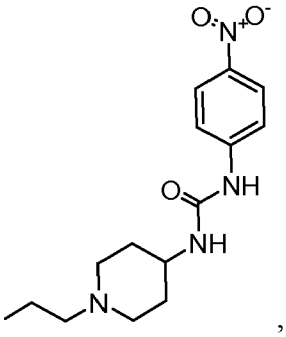
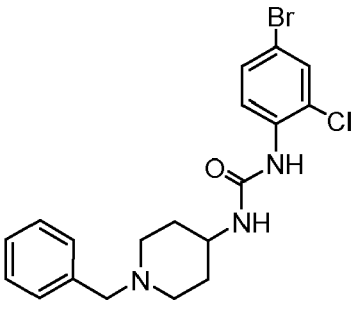
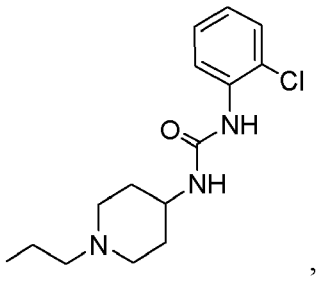
,

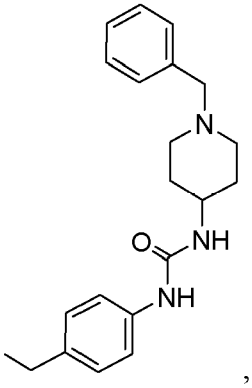
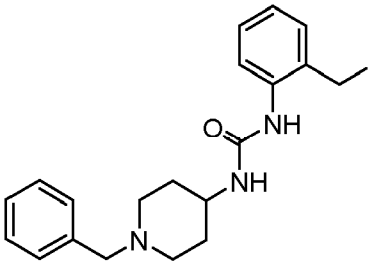
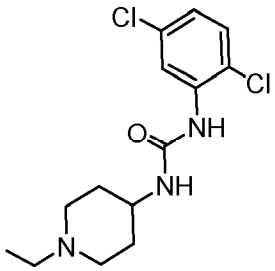
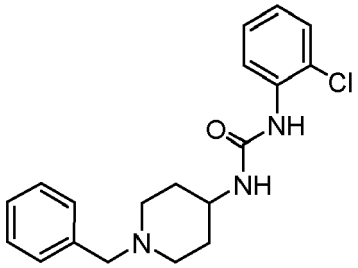
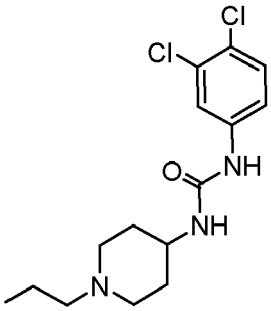
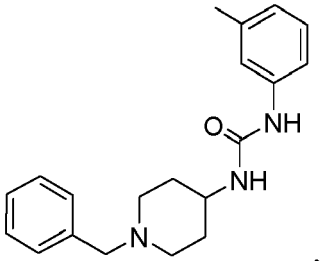
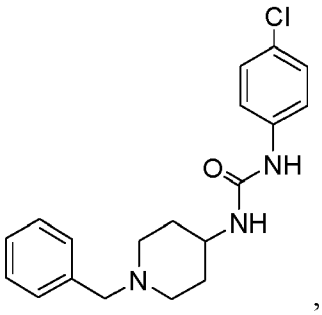
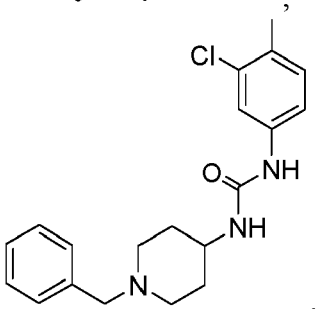
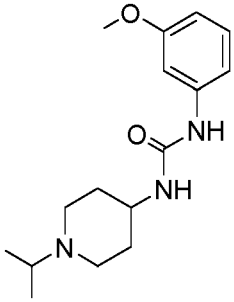
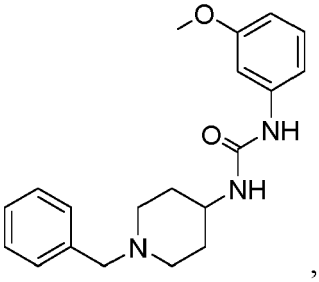
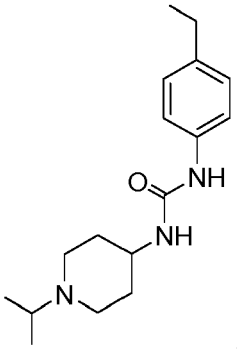
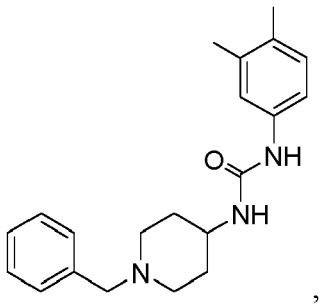
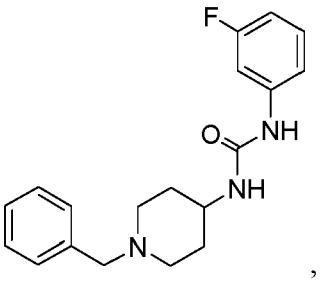
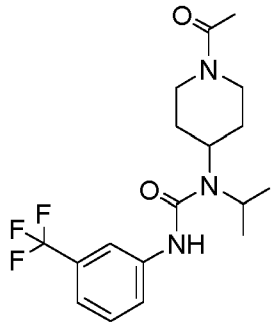
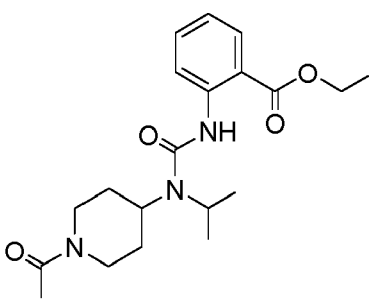


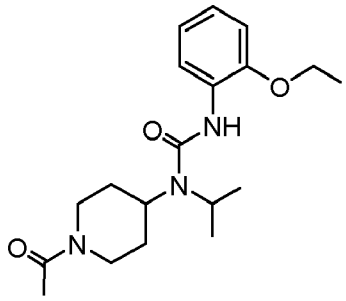
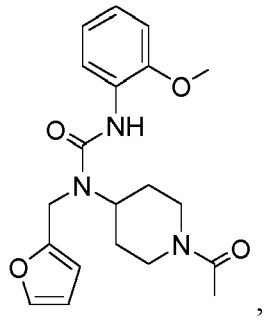
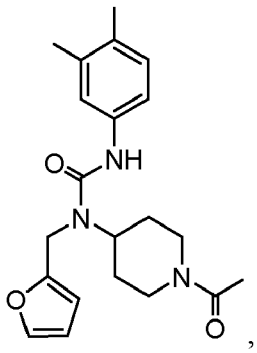
,

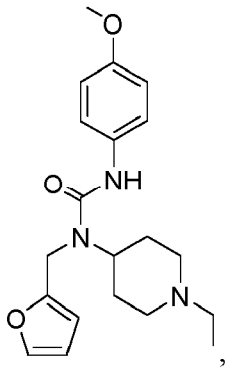
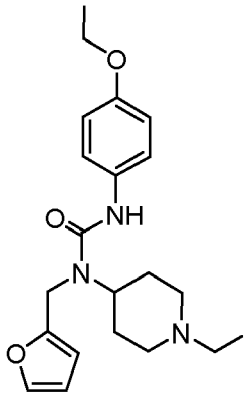
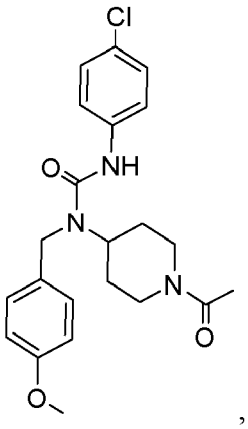
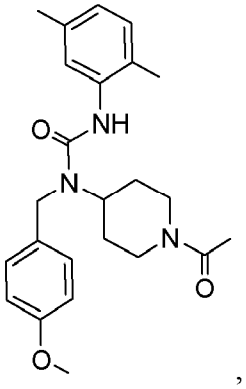
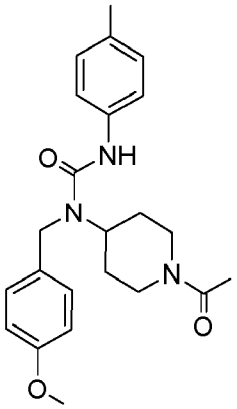
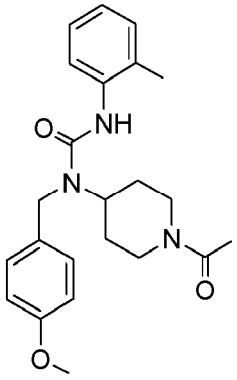
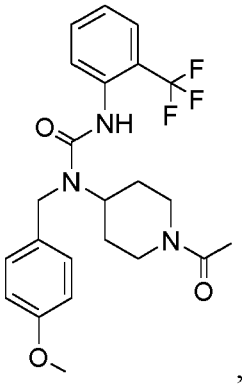
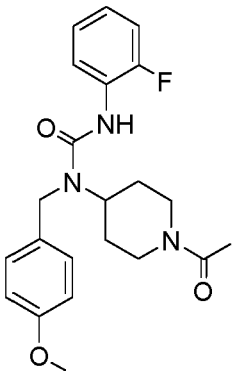
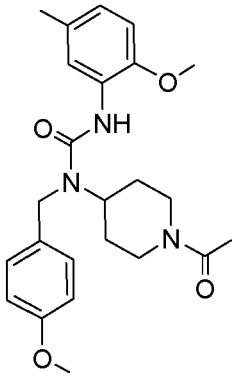
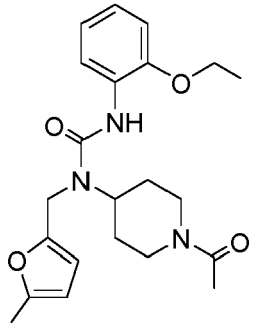
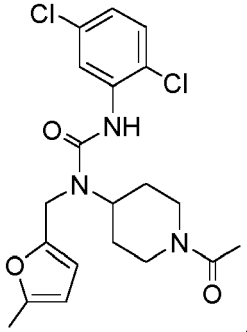
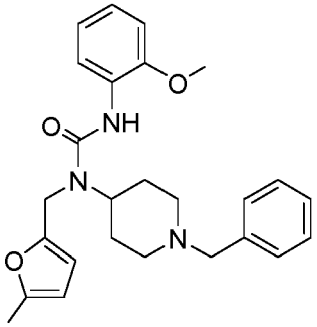


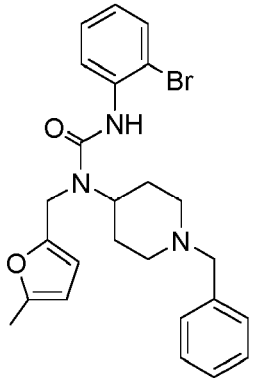
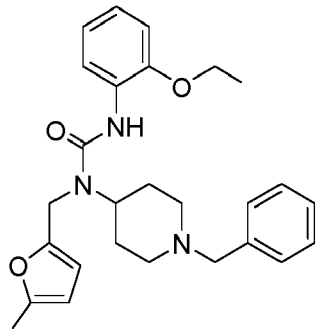
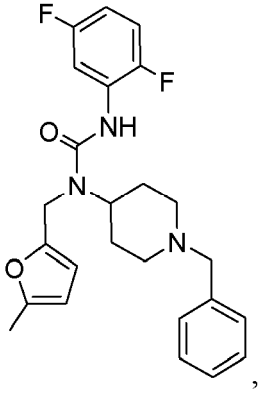
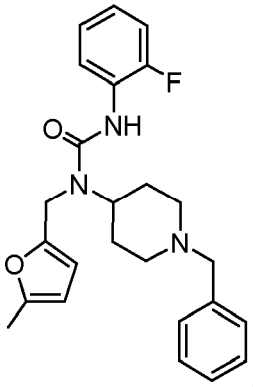
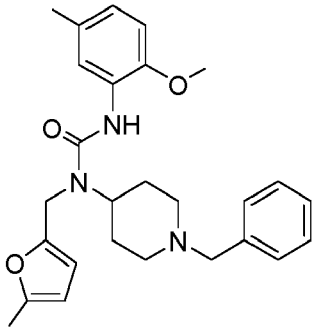
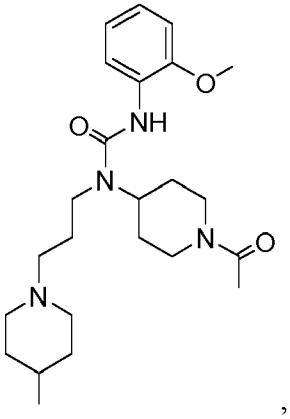
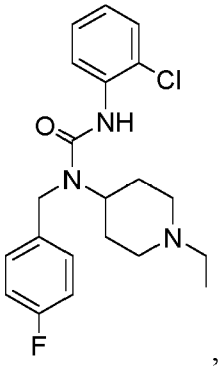
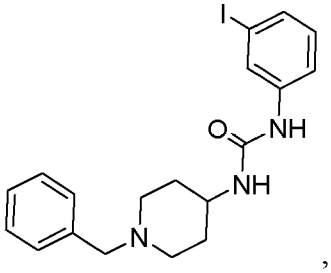
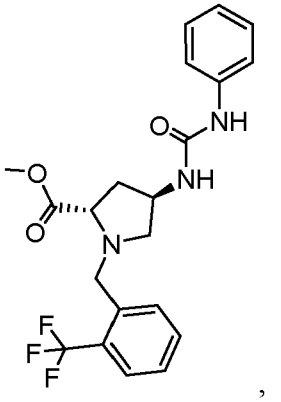
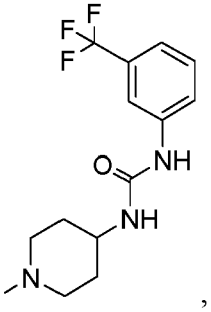
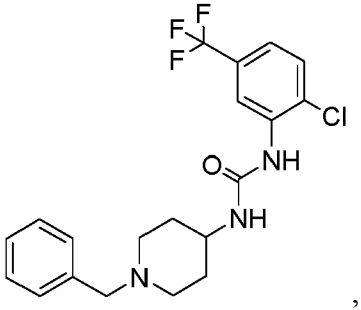
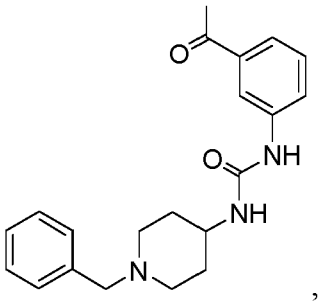
,

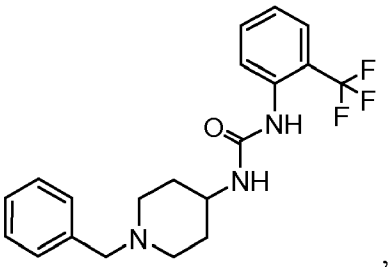
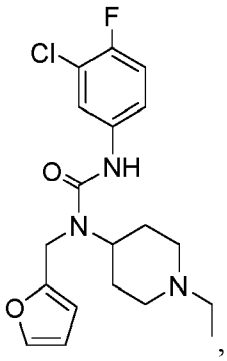
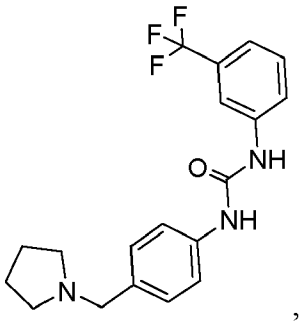
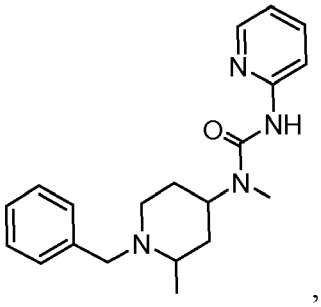
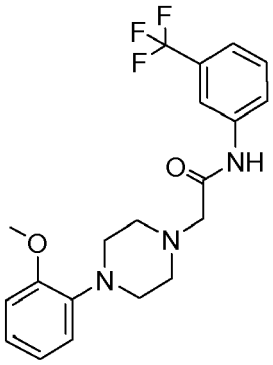
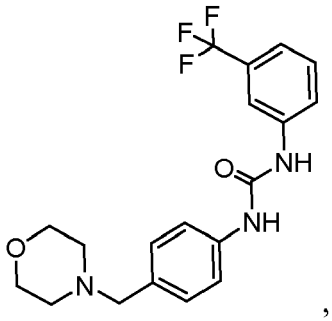
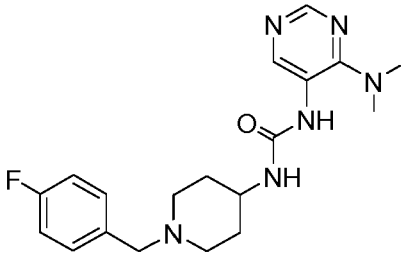
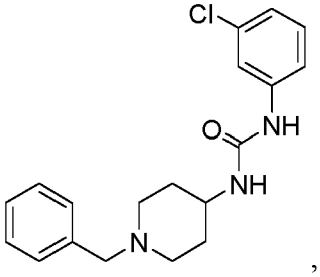
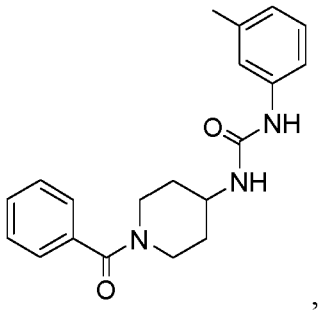
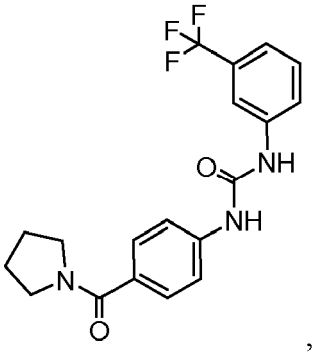
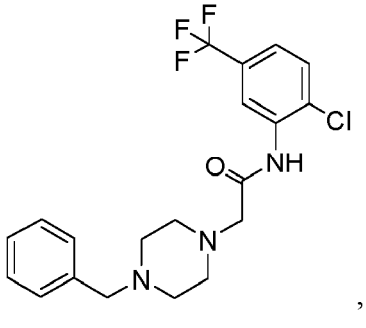
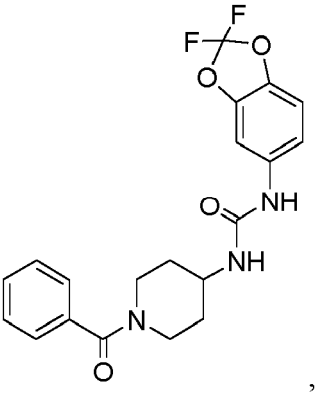

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

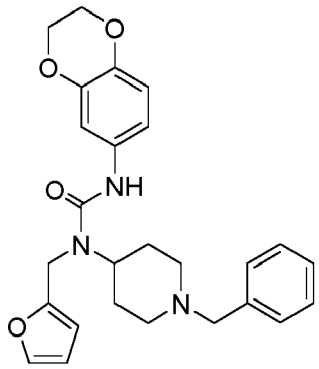
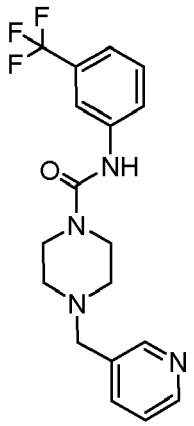
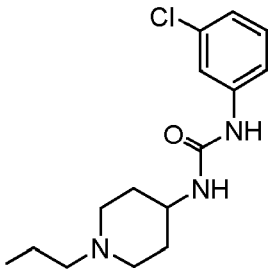
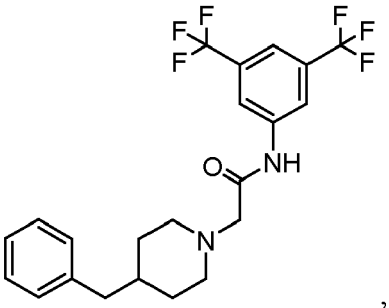
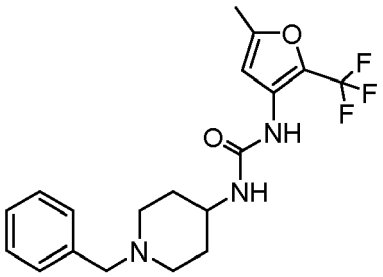
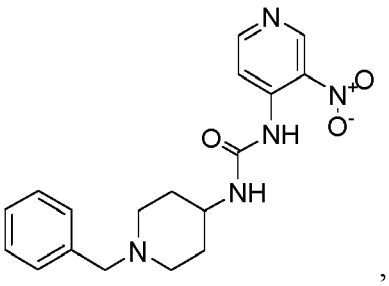
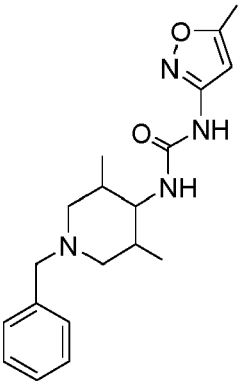
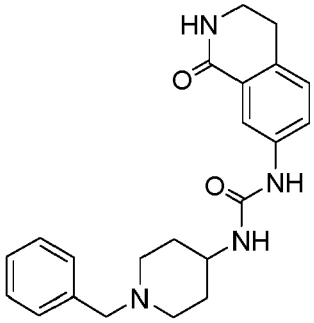
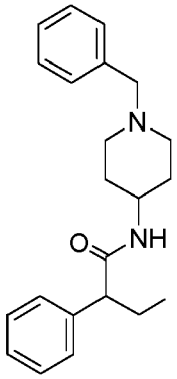
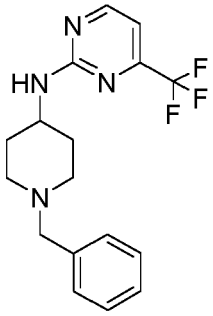
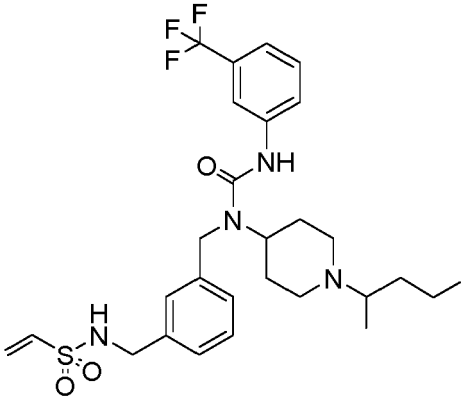
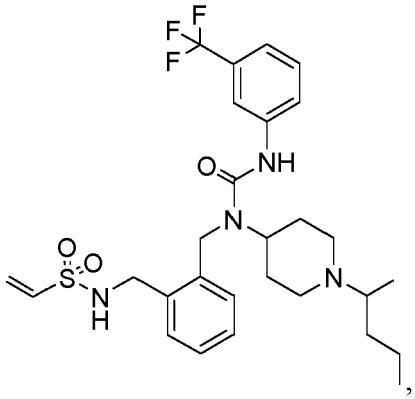

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

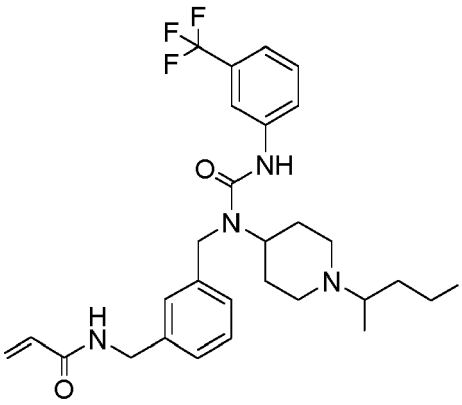
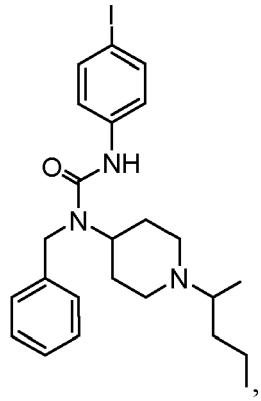
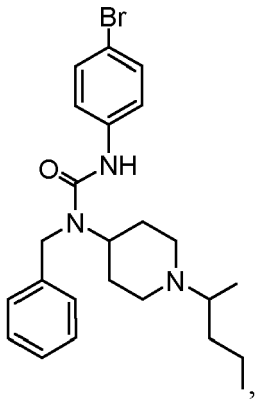
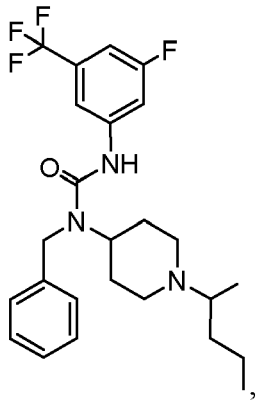
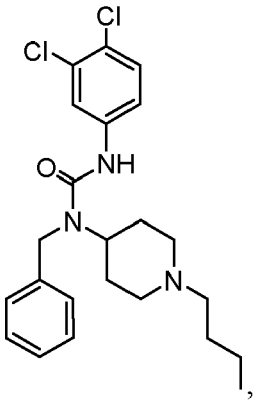
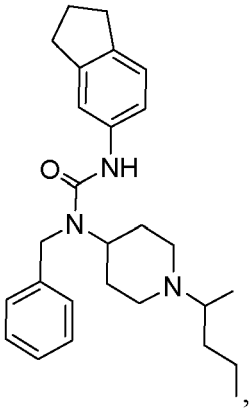
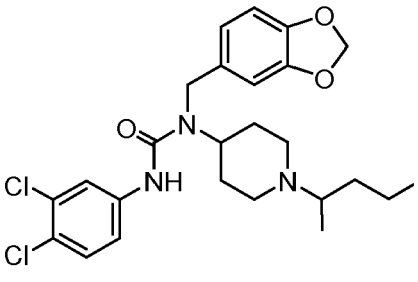
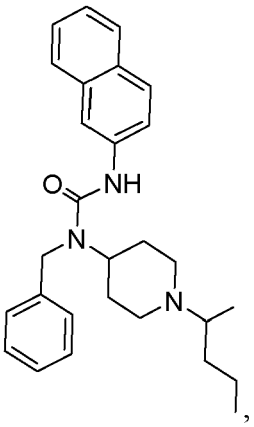
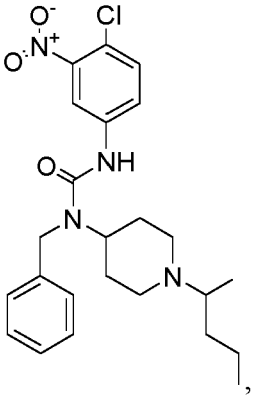
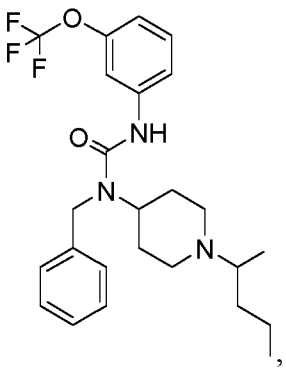
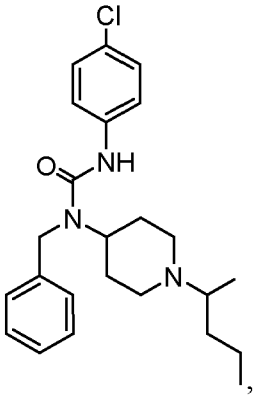
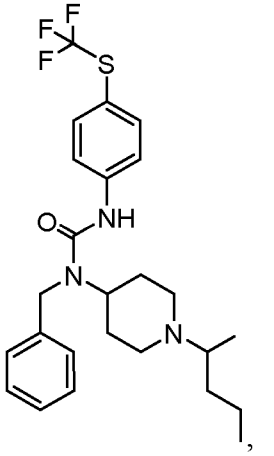

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

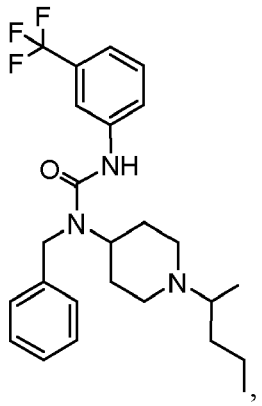

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

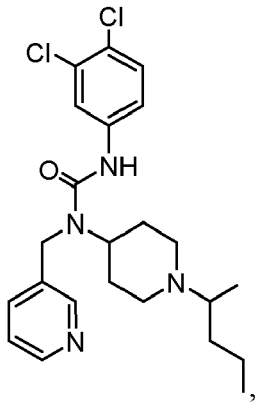
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

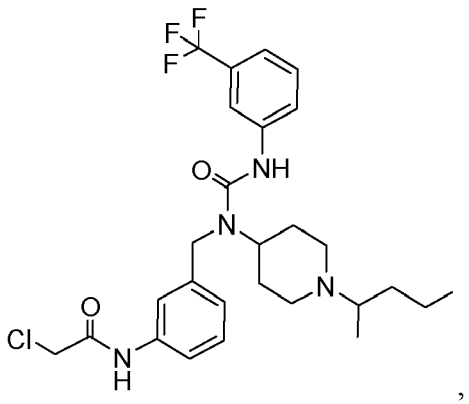

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



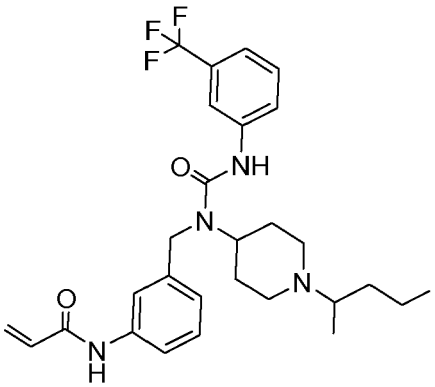
,



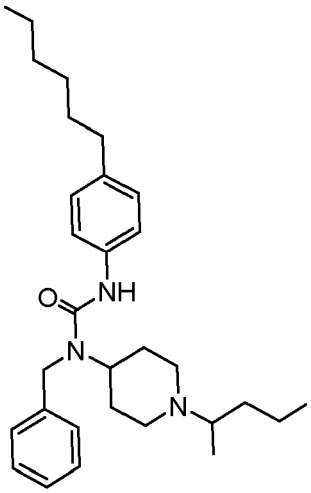
,



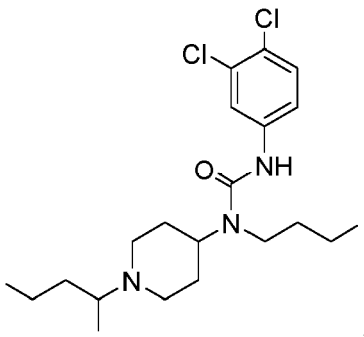
,



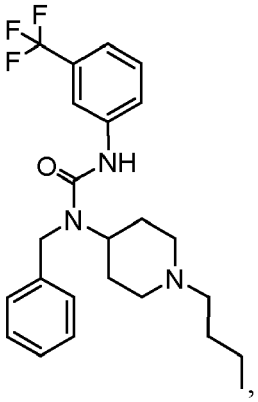
,



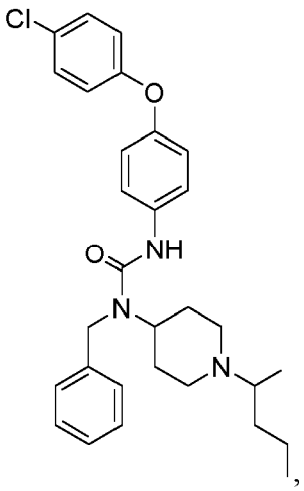
,



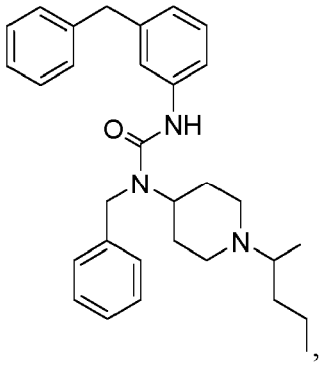
,



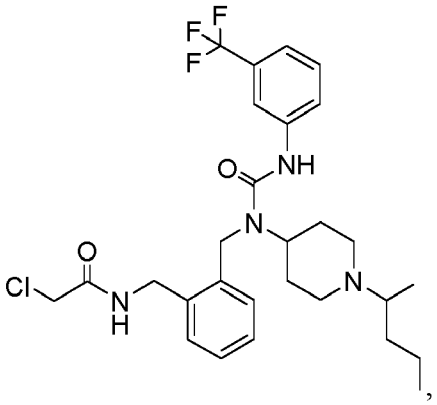
,



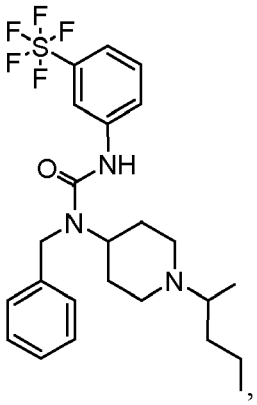
,



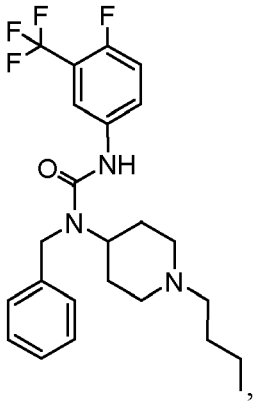
,



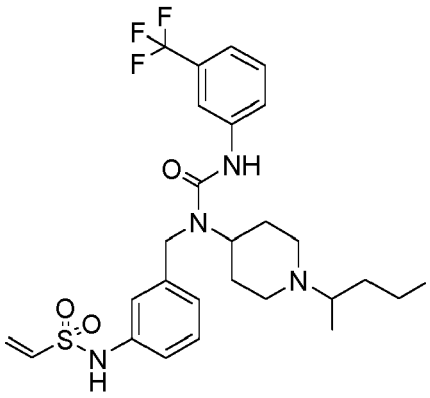
,



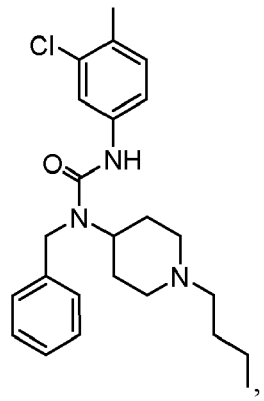
,



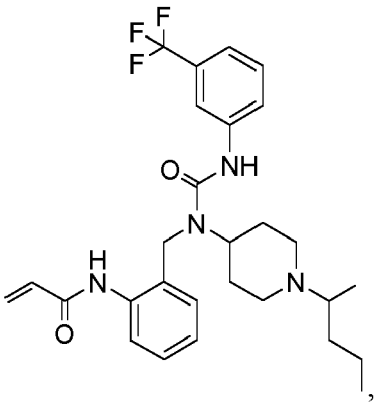
,



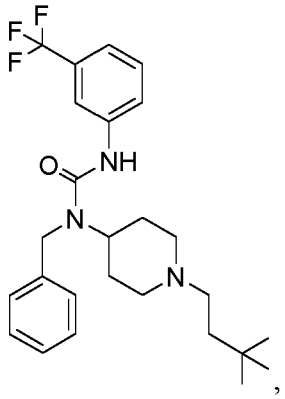
,



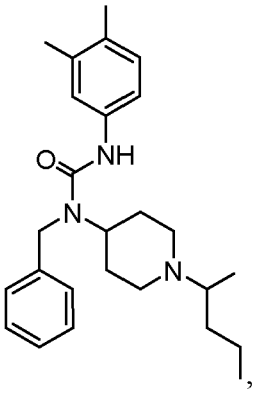
,



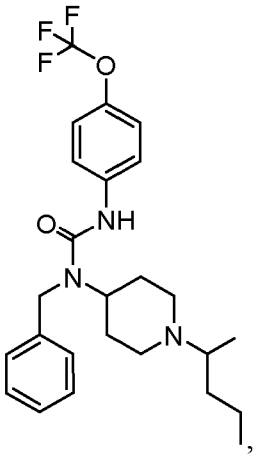
,



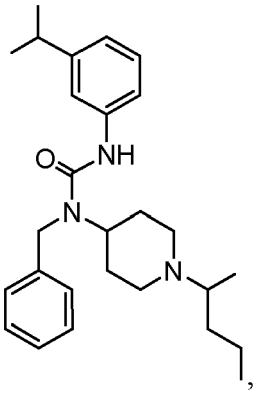
,



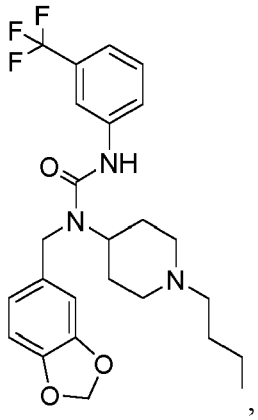
,



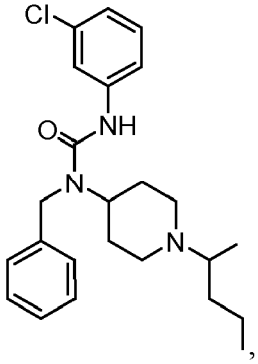
,



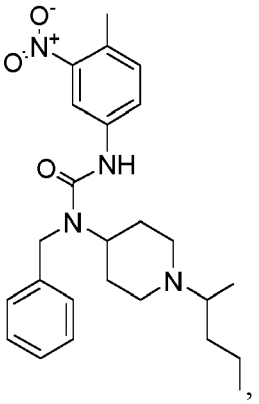
,



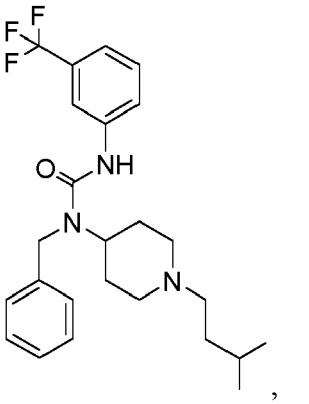
,



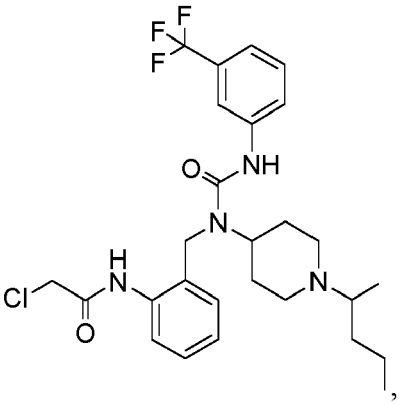
,



,



,

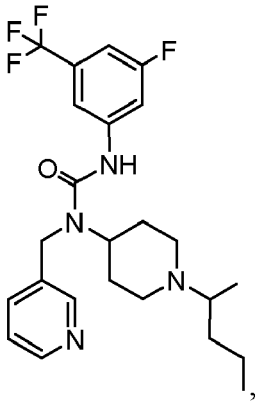


,

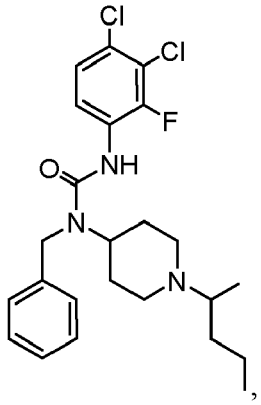
,

,

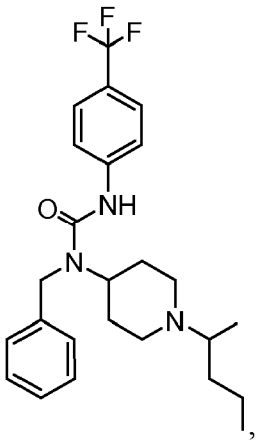
,



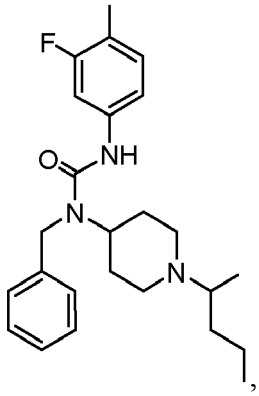
,



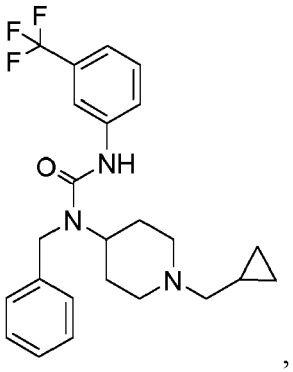
,



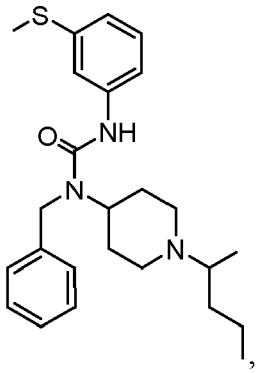
,



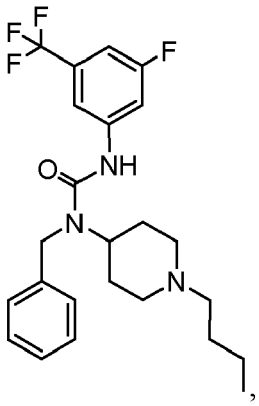
,



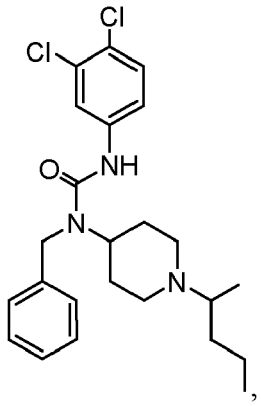
,



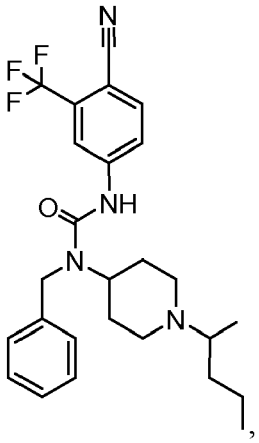
,



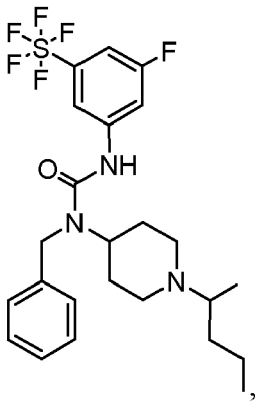
,



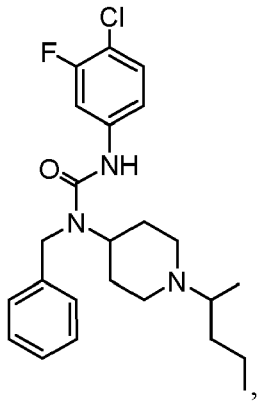
,



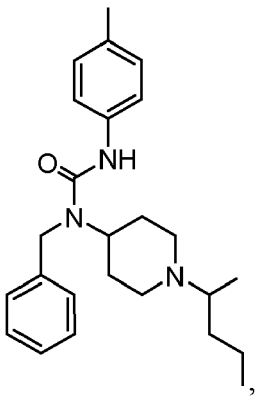
,



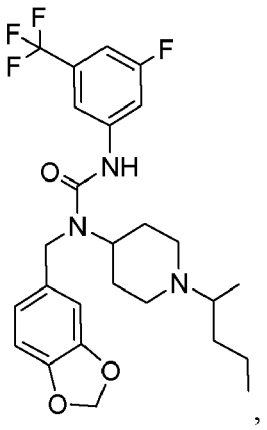
,

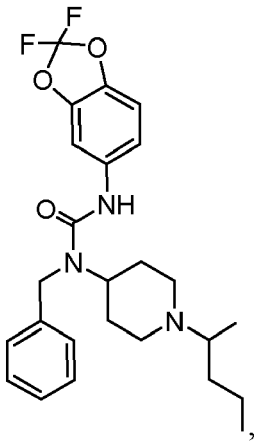


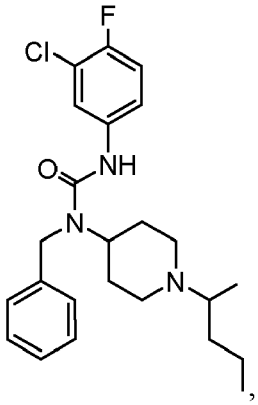
,

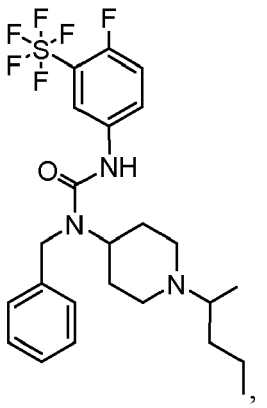


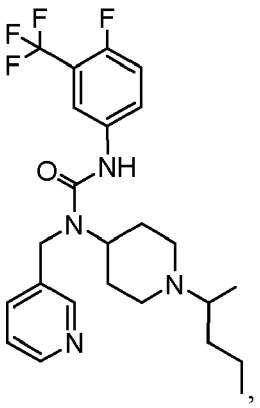
,

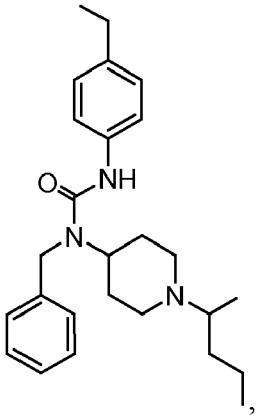


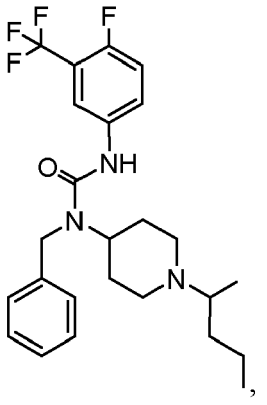


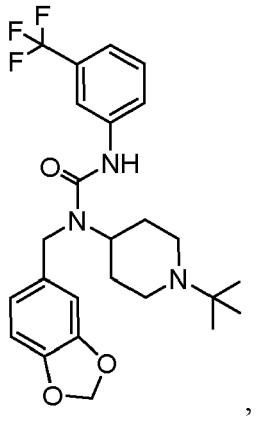


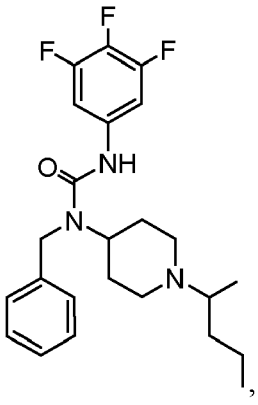


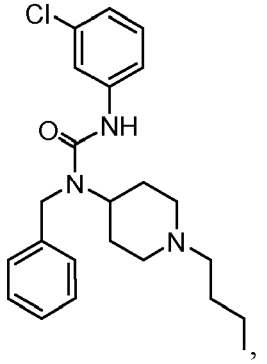


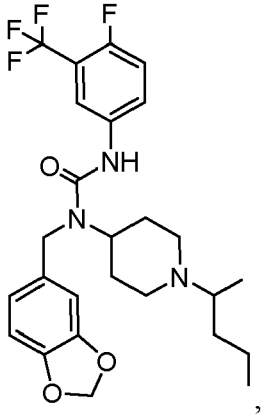


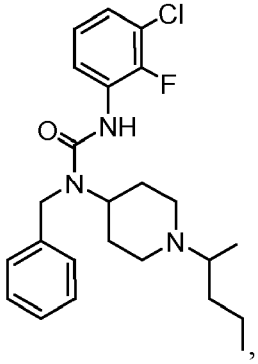


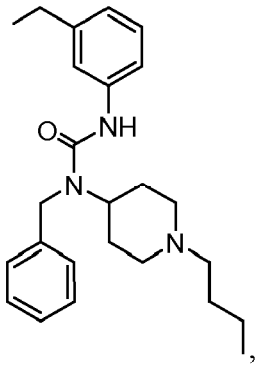


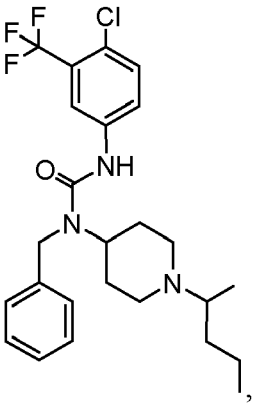


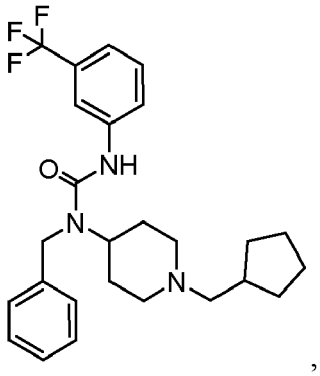


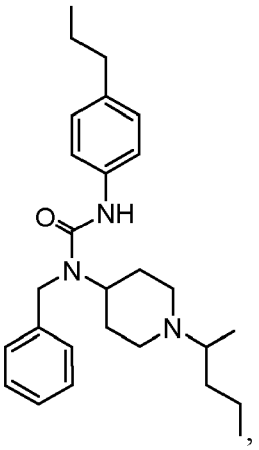


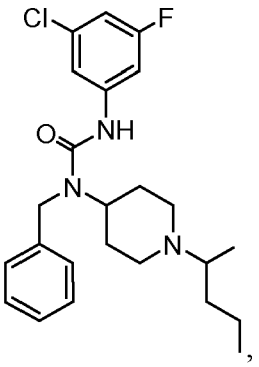


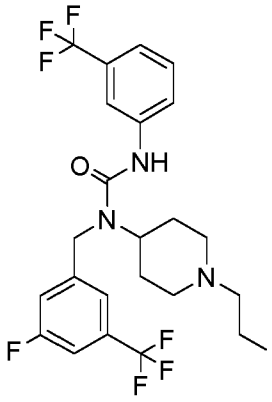


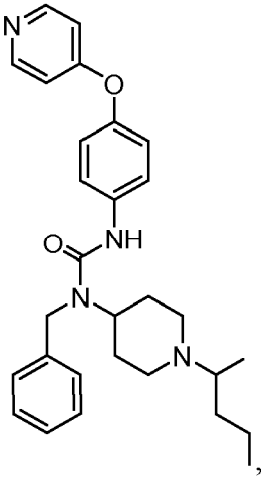


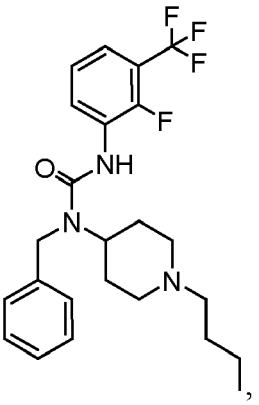


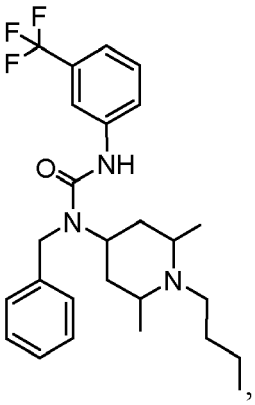


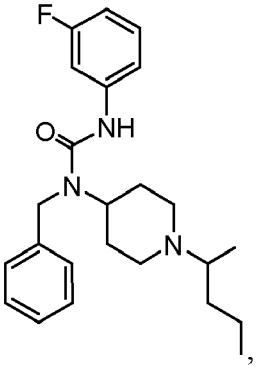


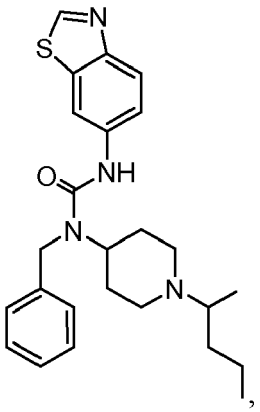


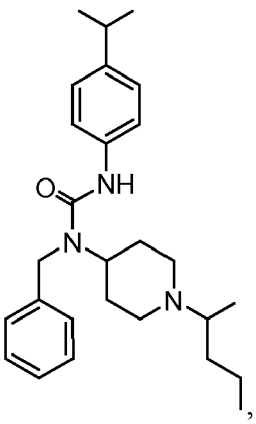


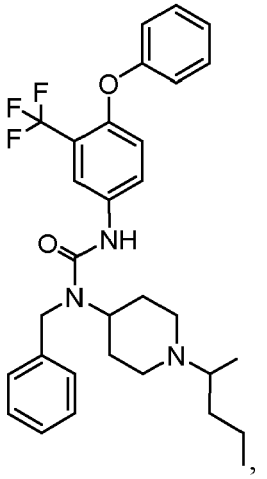


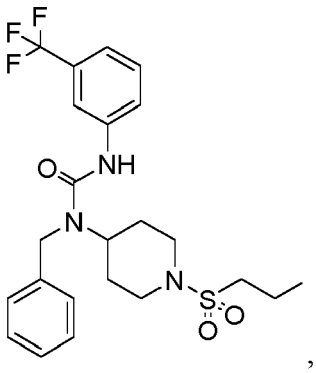


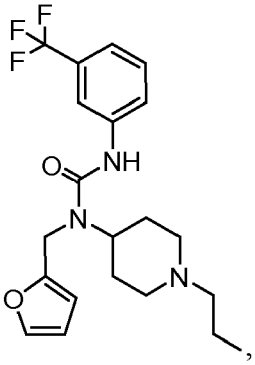


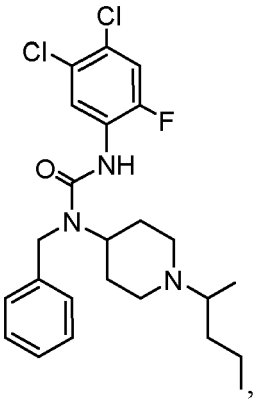


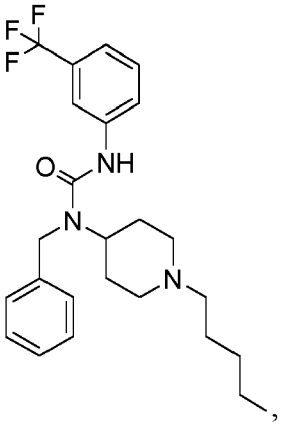


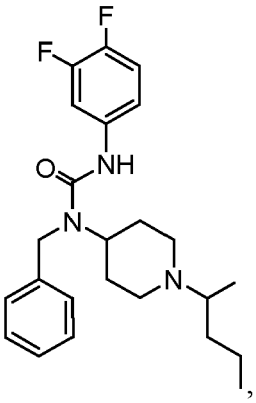


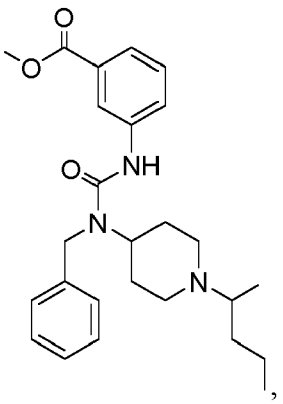


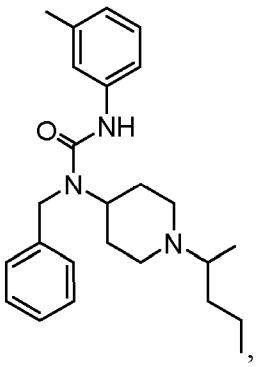


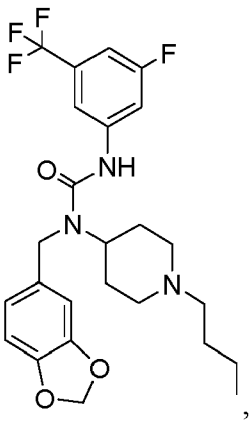


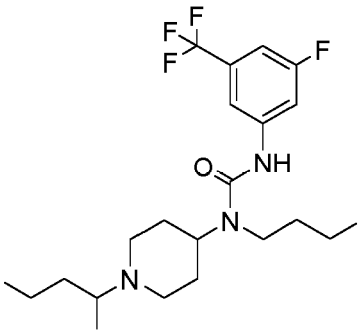


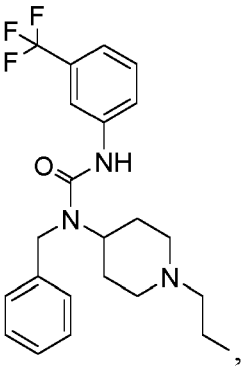


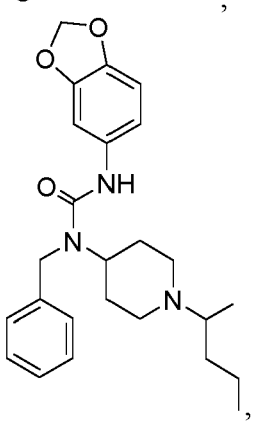


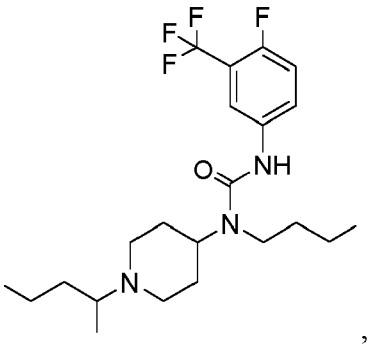




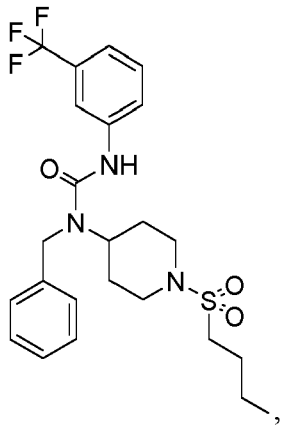




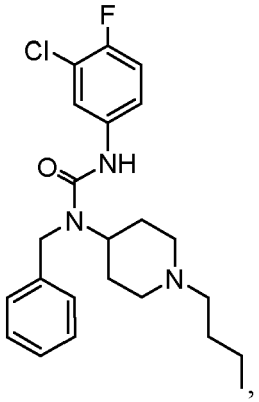




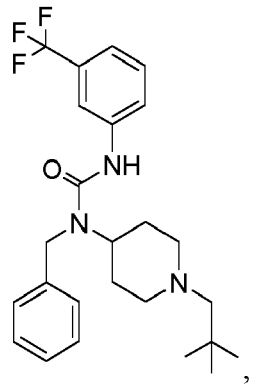
,



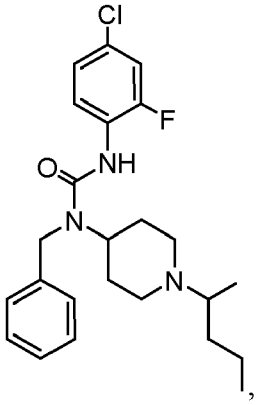
,



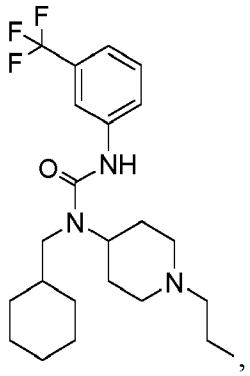
,



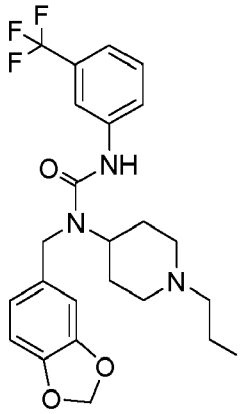
,



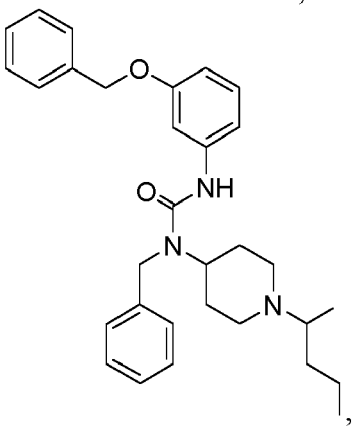
,



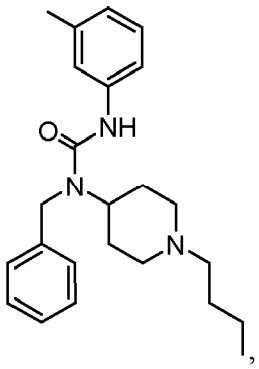
,



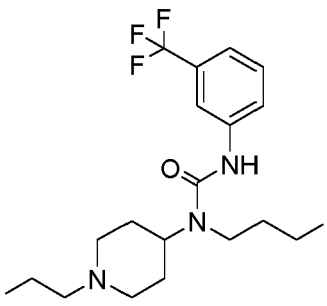
,



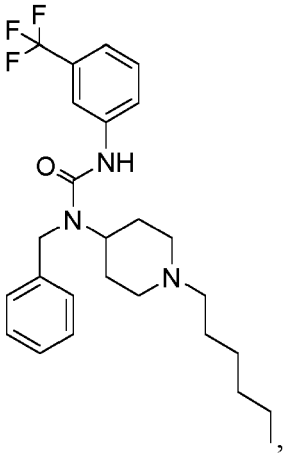
,



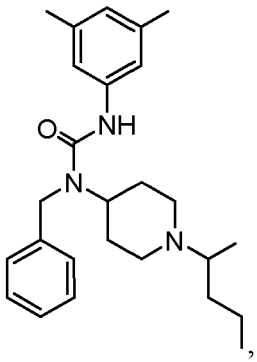
,



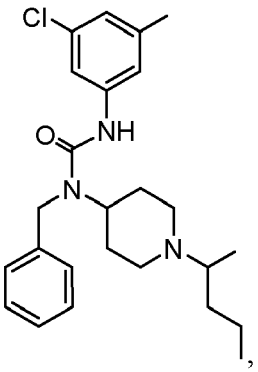
,

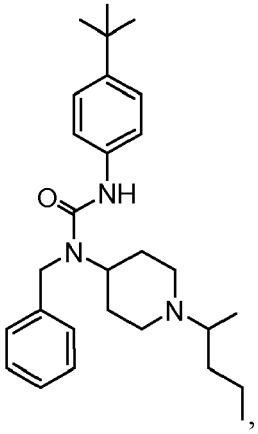


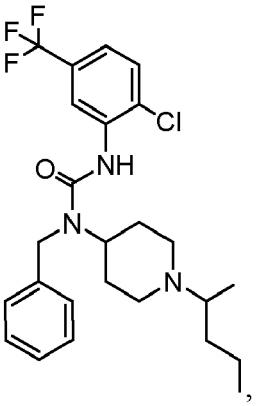
,

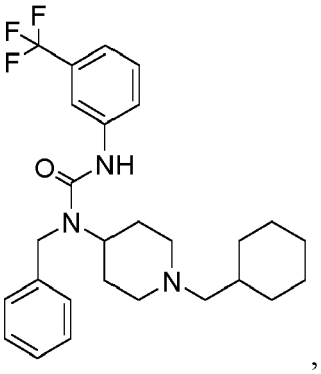


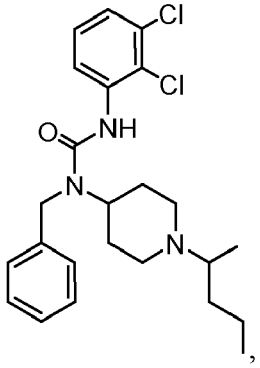
,

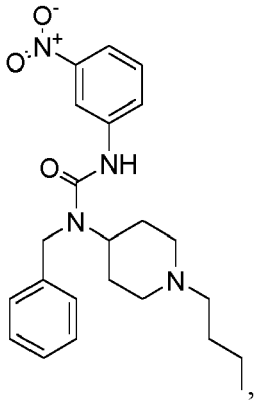

,

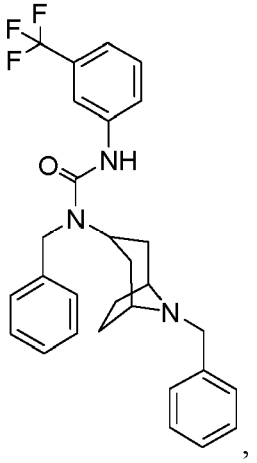

,

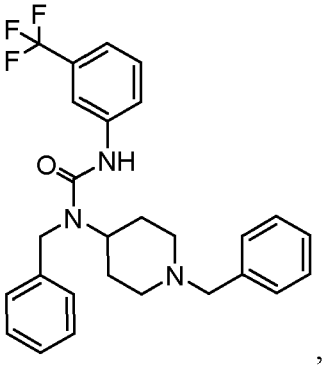

,

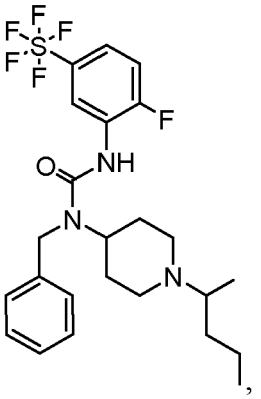

,

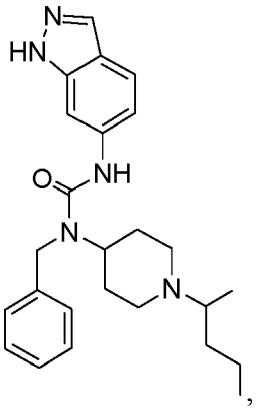

,

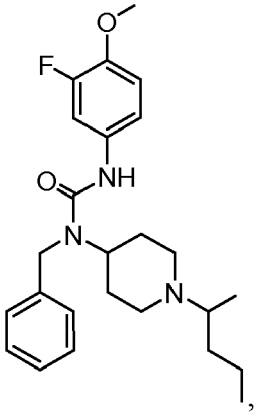

,

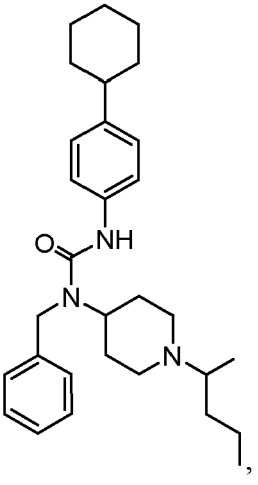

,

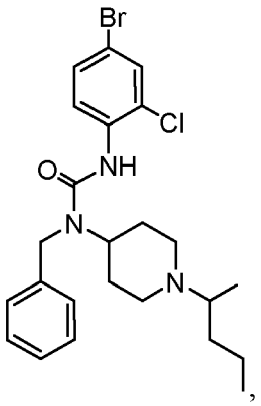

,

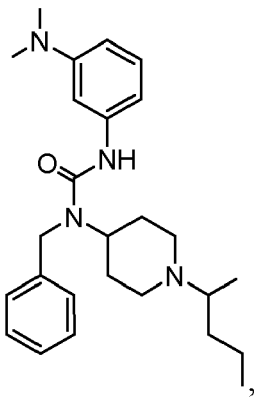

,

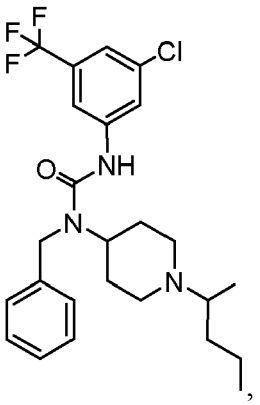

,

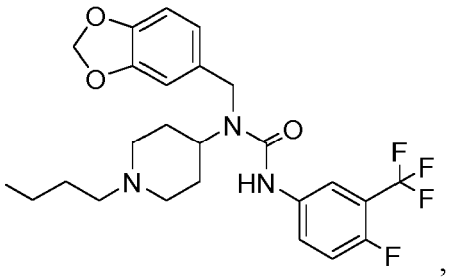

,

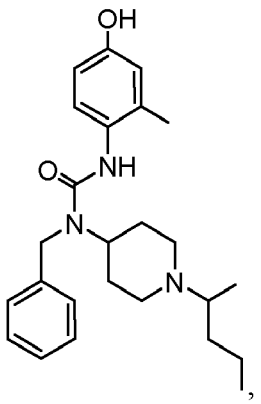

,

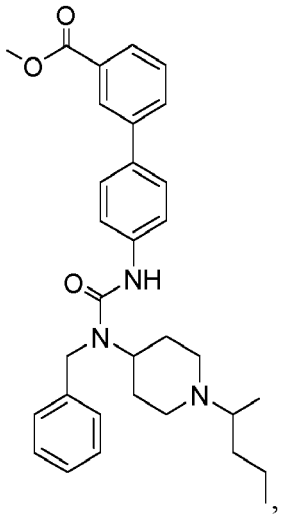

,

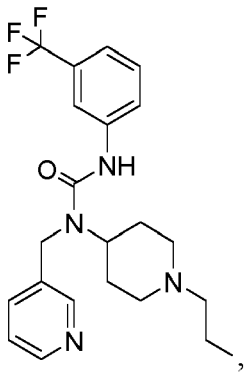

,

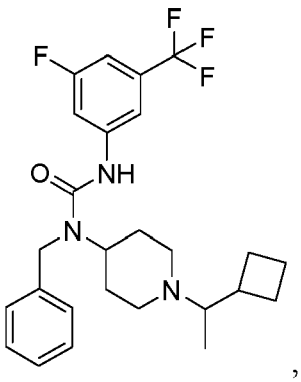

,

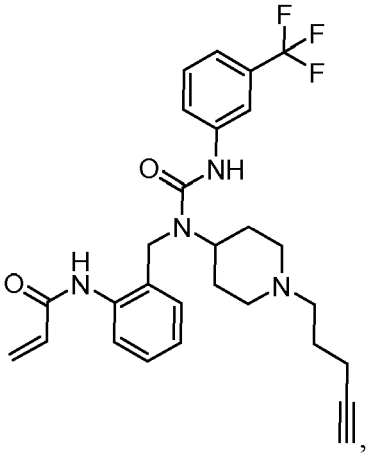

,

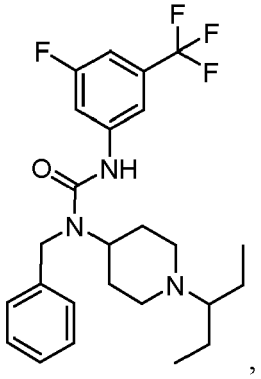

,

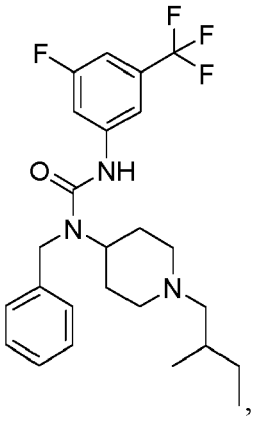

,

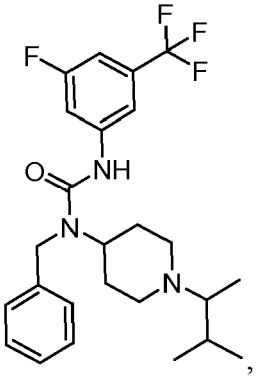

,

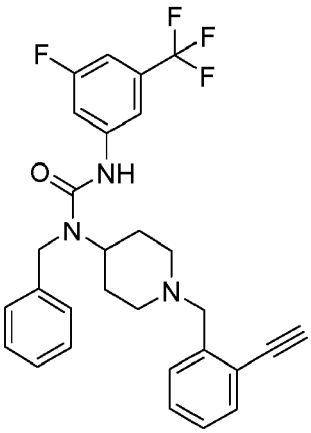
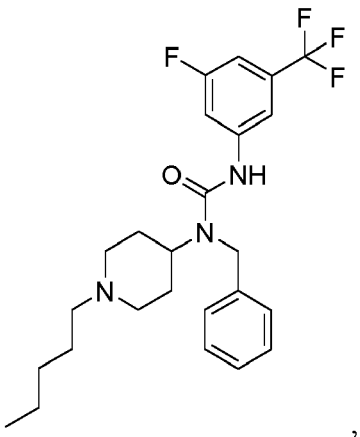
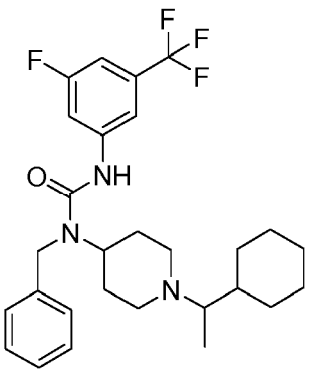
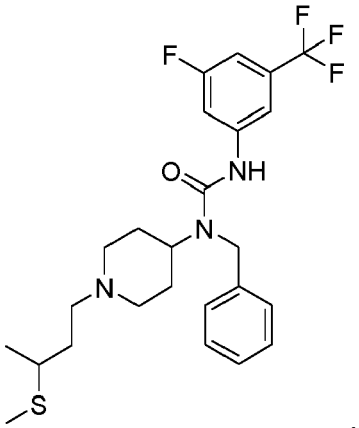
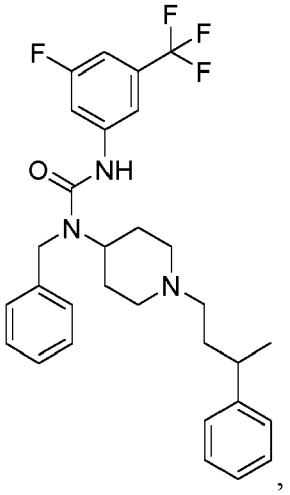
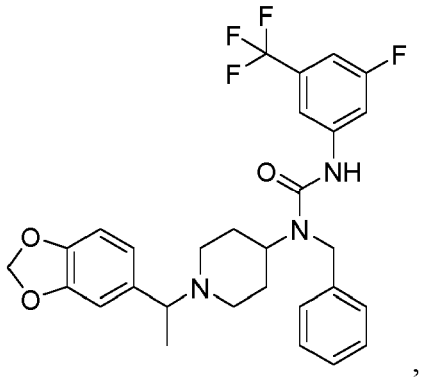
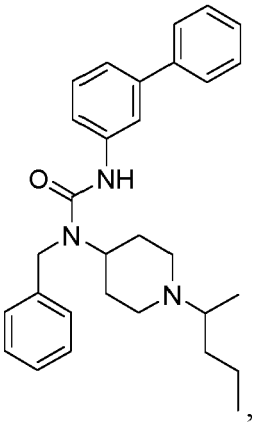
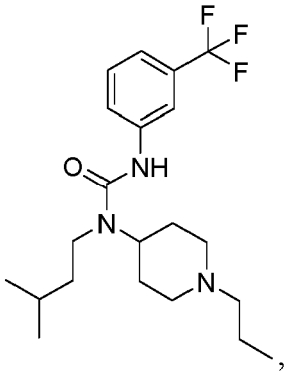
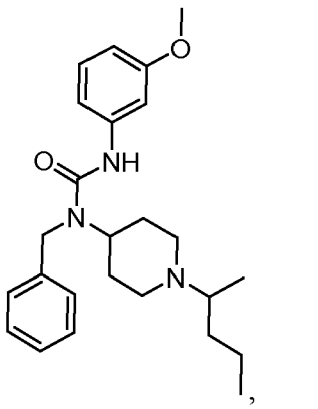

,

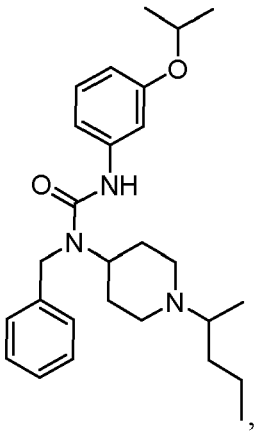
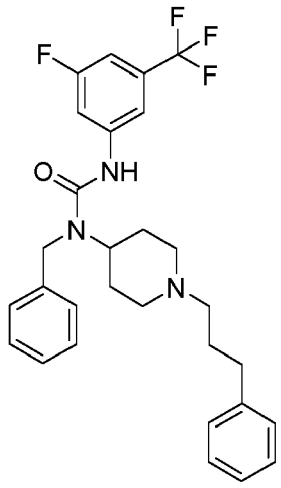
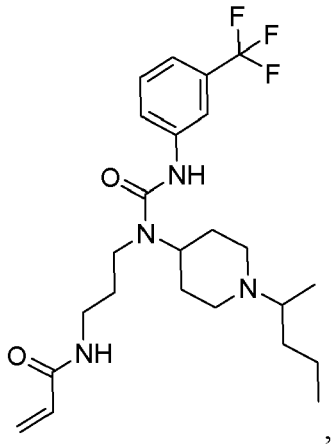
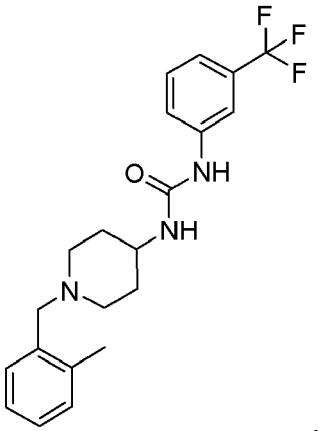
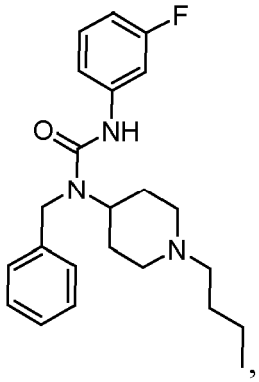
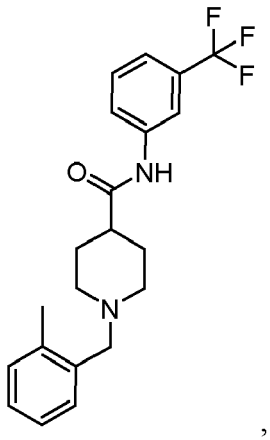
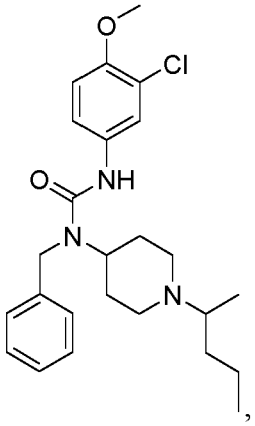
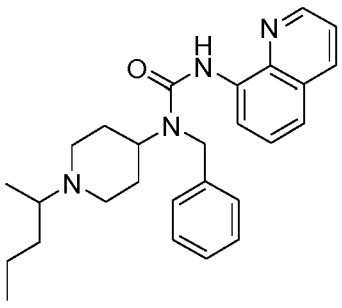
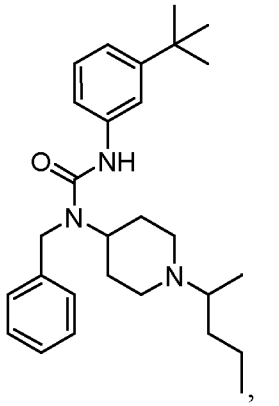

,

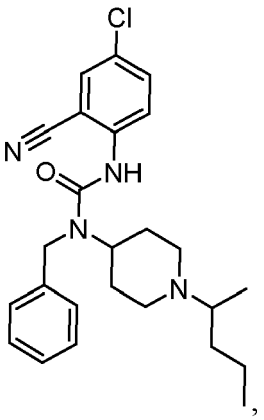

,

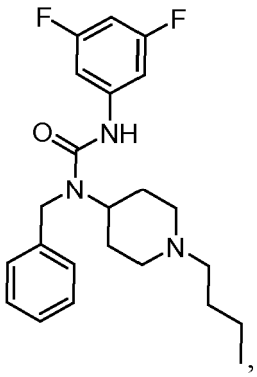

,

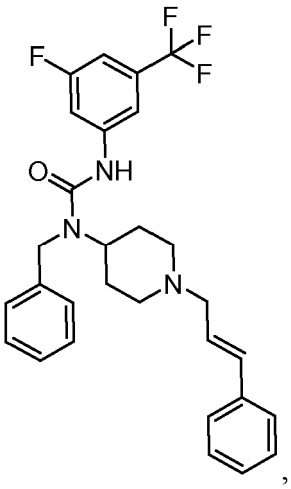

,

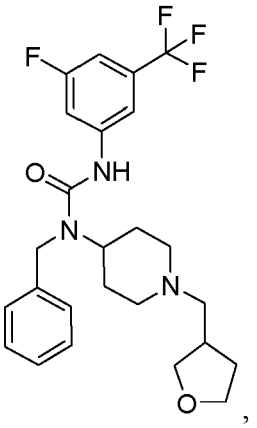

,

,

,

,

,

,

,

,

,

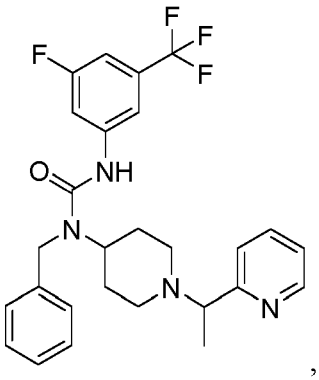

,

,

,

,

,

,

,

,

,

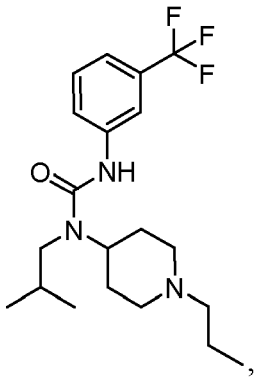

,

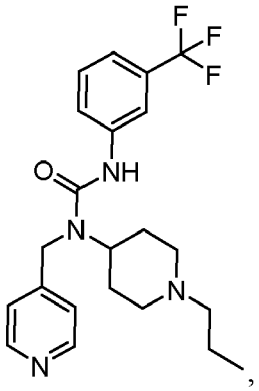

,

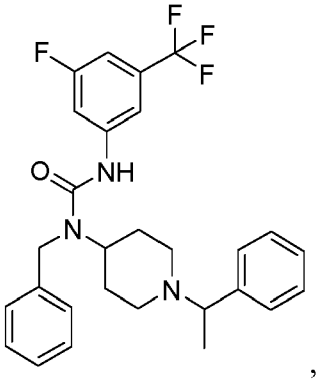

,

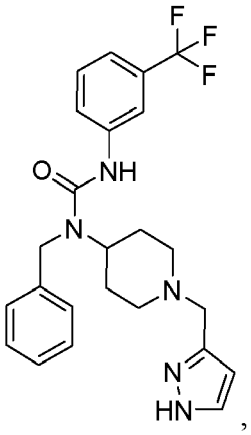

,

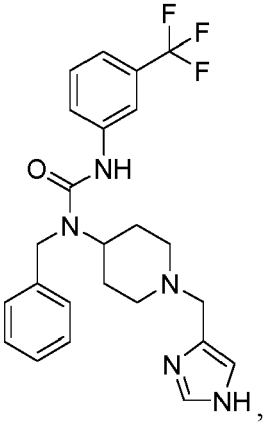

,

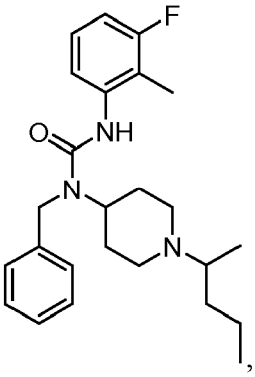

,

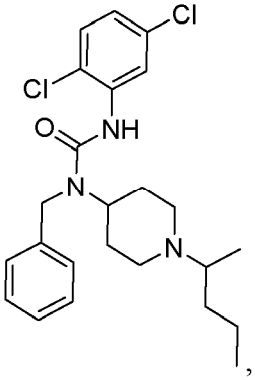

,

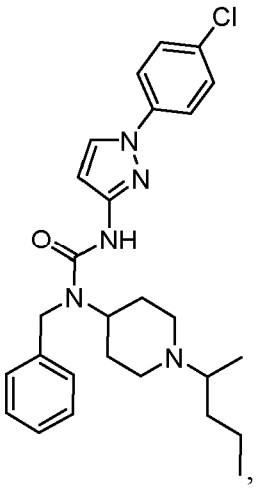
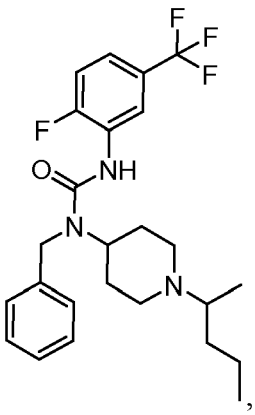
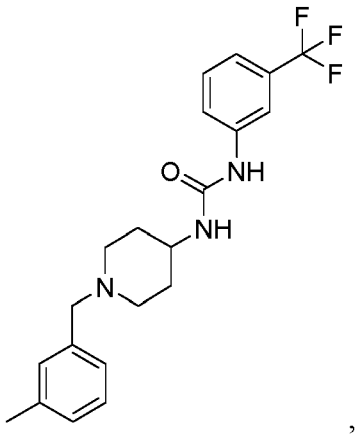
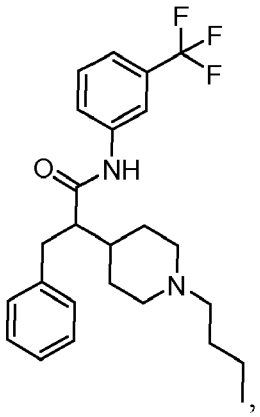
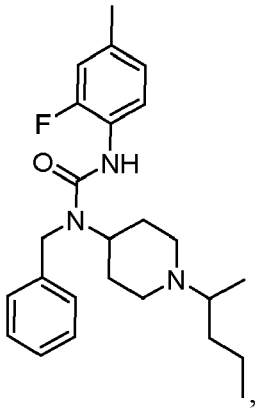
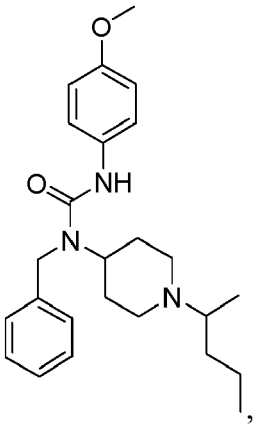
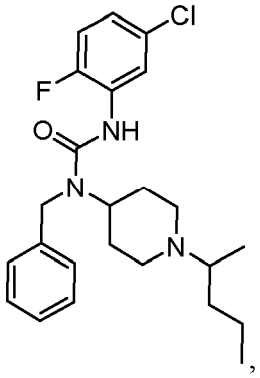
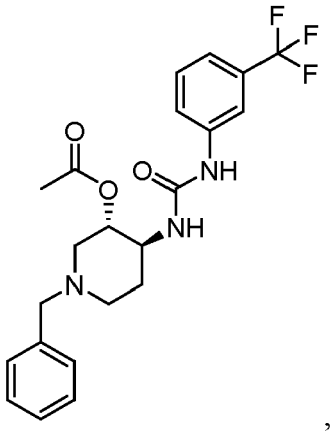
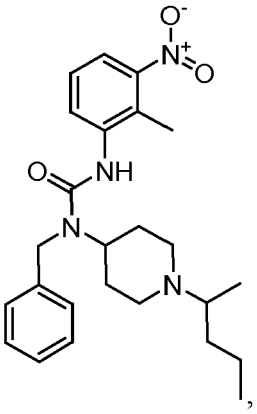

,

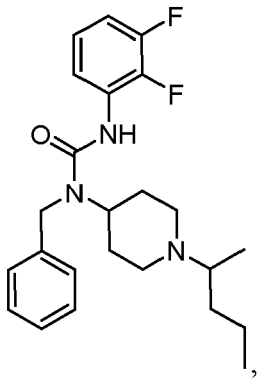

,

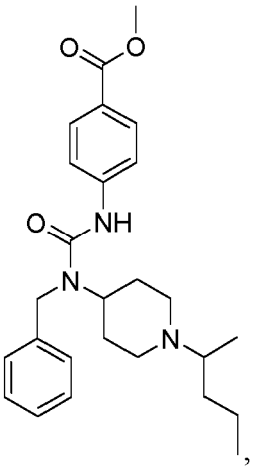

,

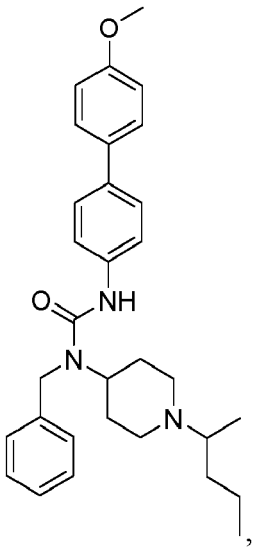

,

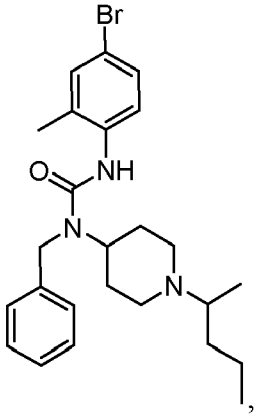

,

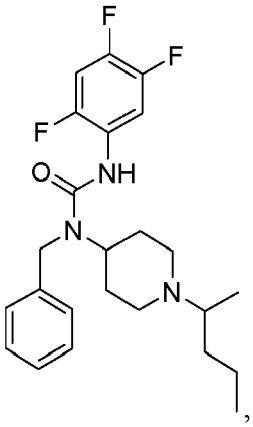

,

,

,

,

,

,

,

,

,

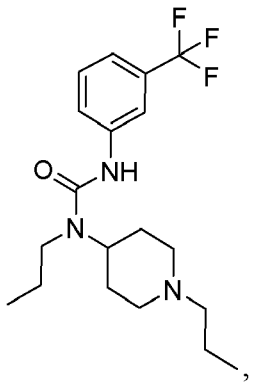


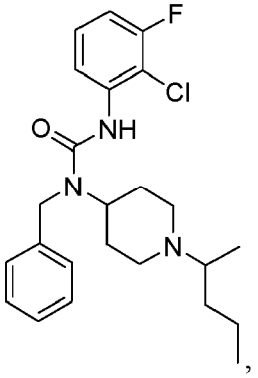


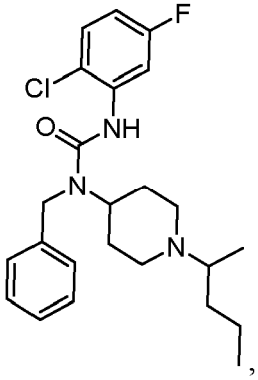


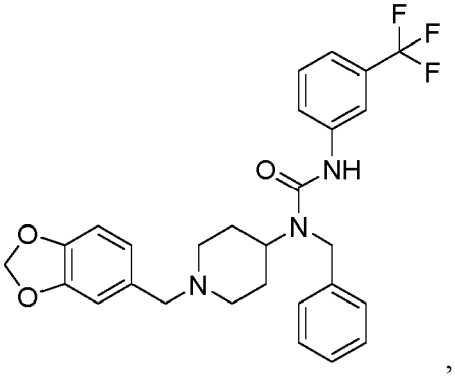


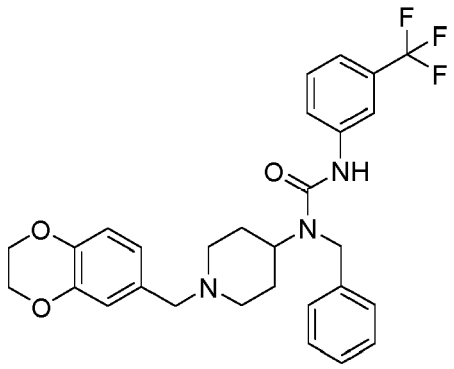




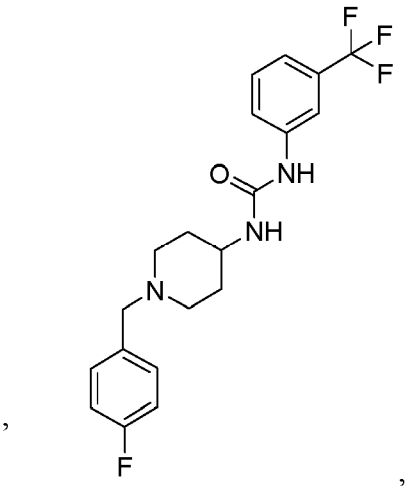




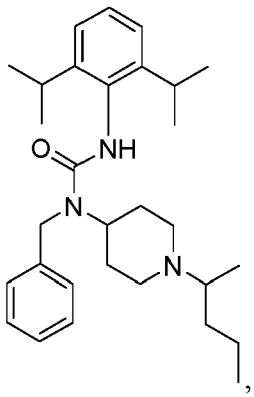




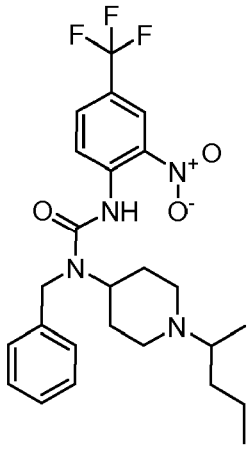
,



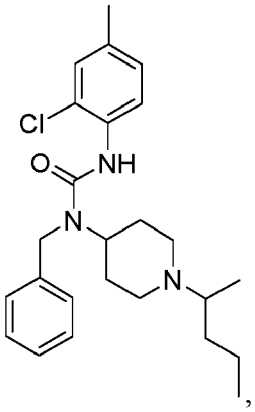
,



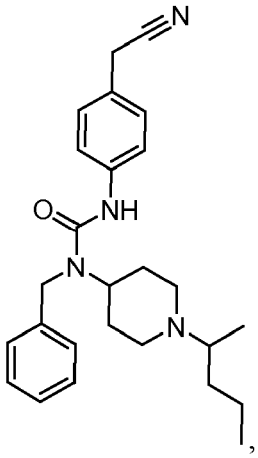
,



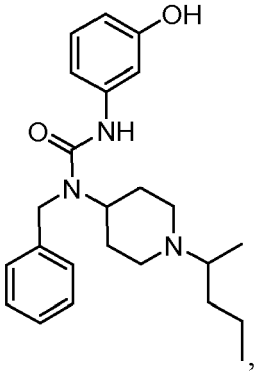
,



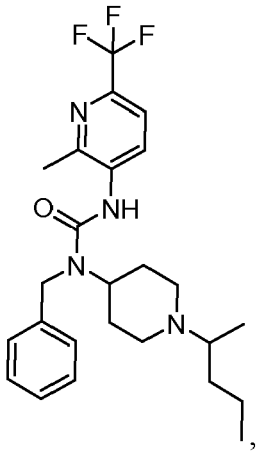
,



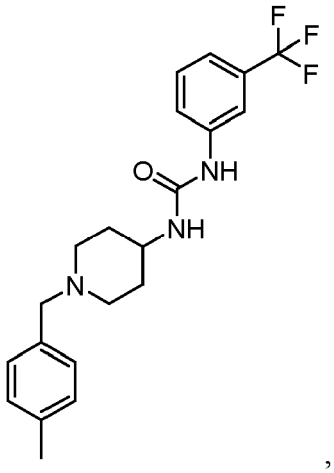
,



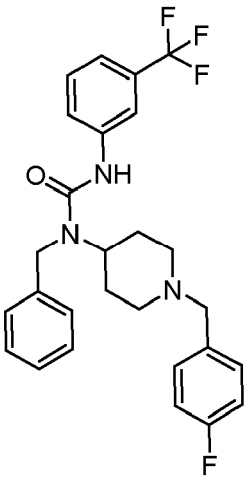
,



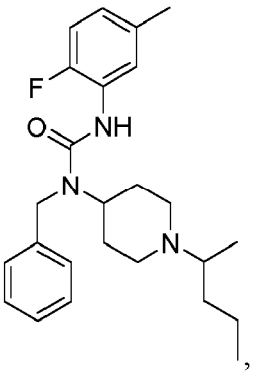
,



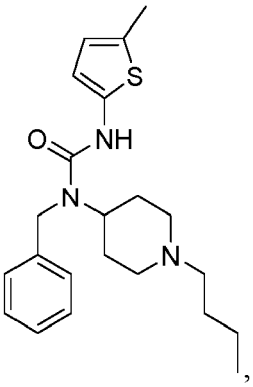
,



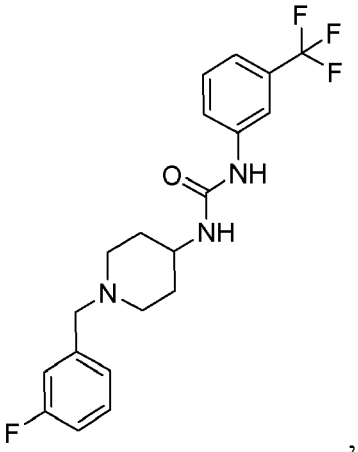
,



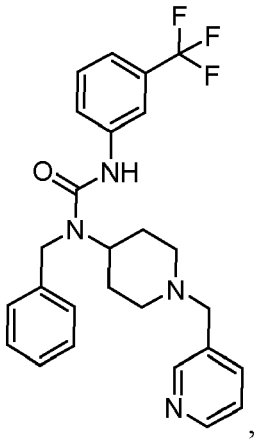
,



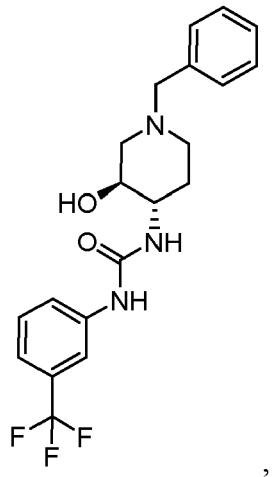
,



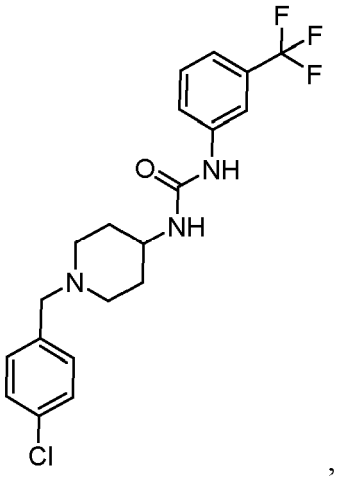
,



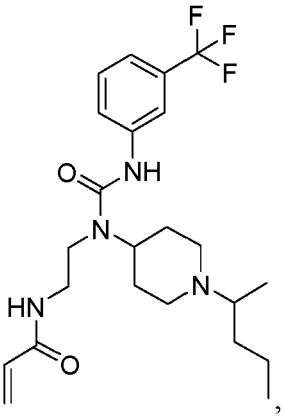
,



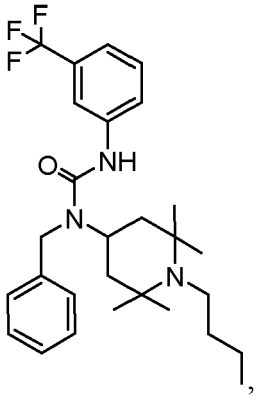
,



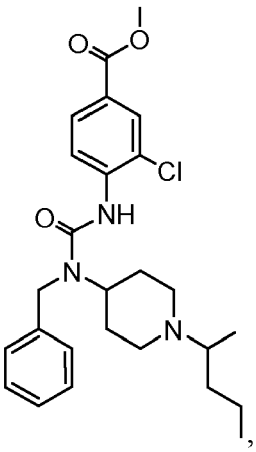
,

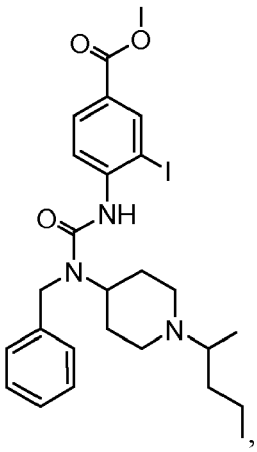


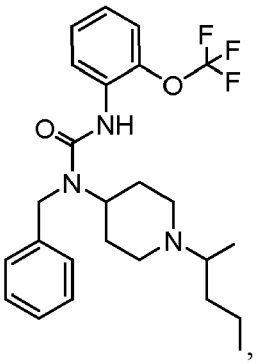
,

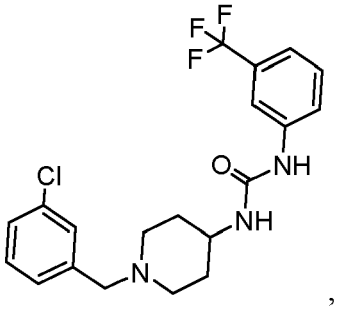


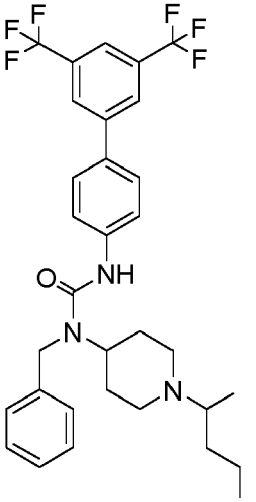
,

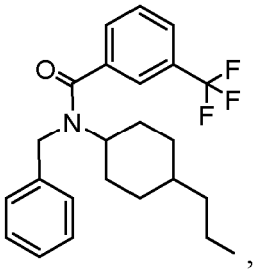


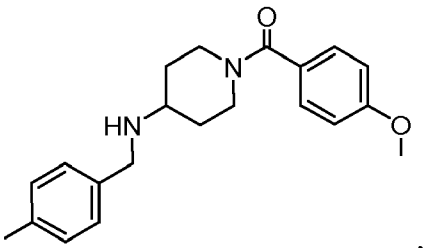


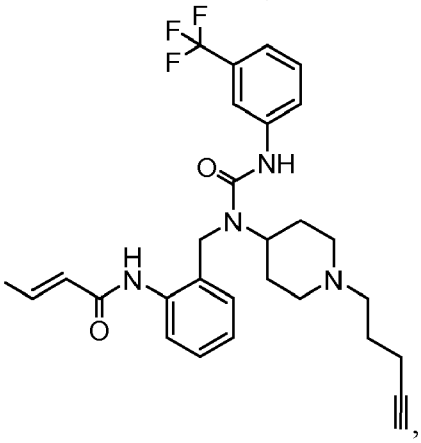


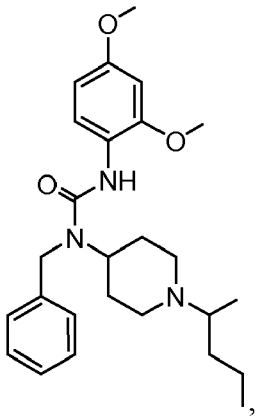


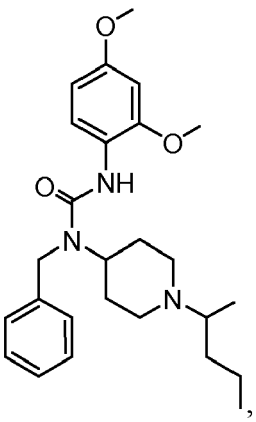


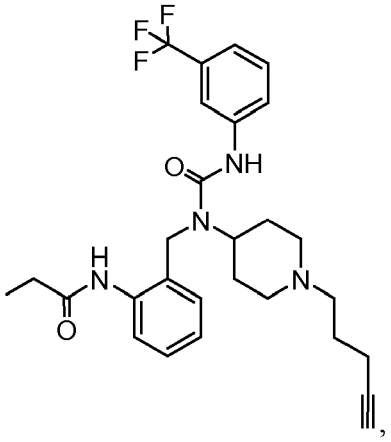


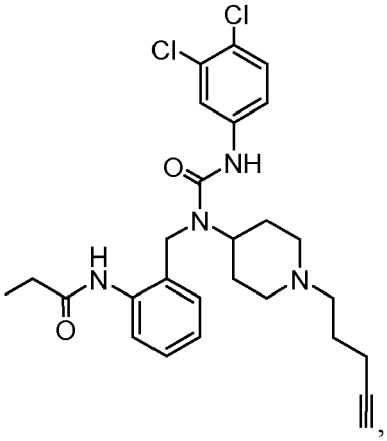


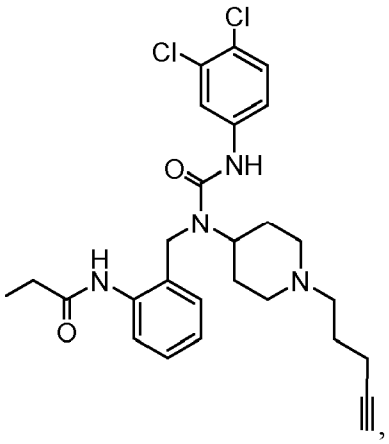
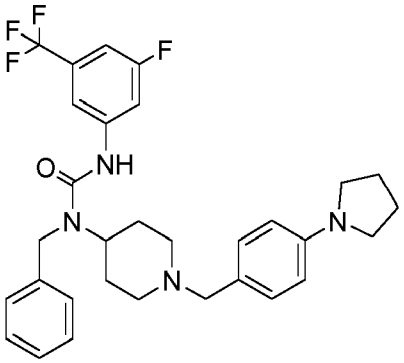
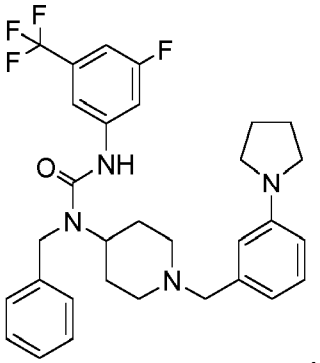
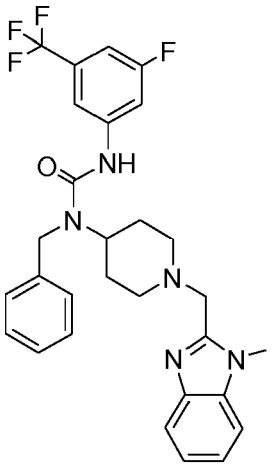
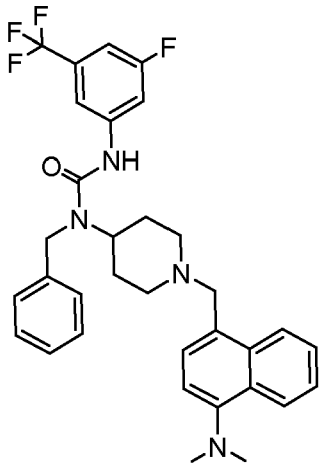
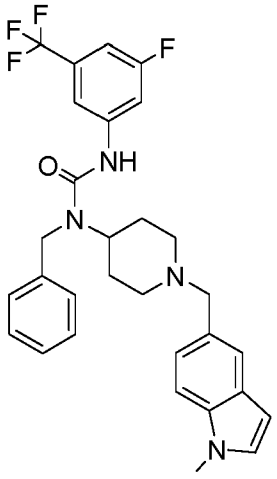
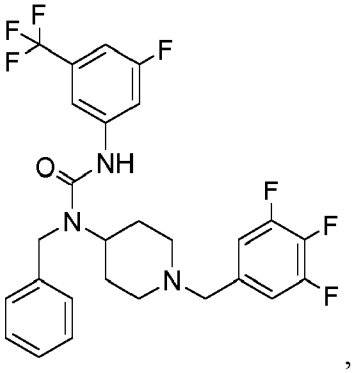
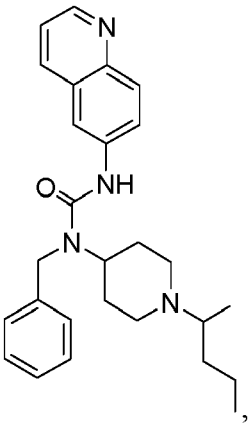
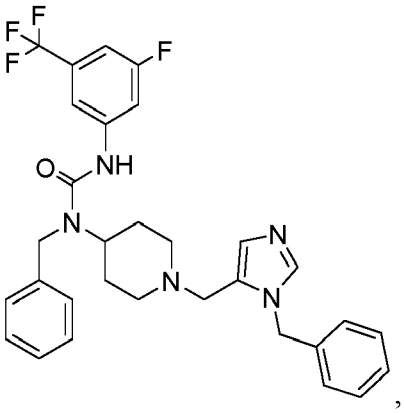


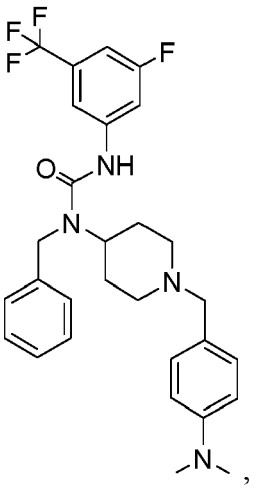
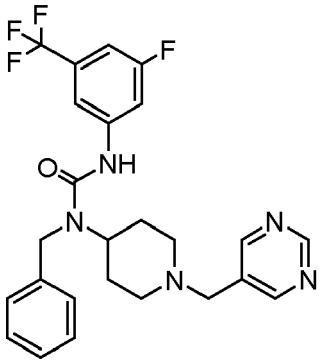
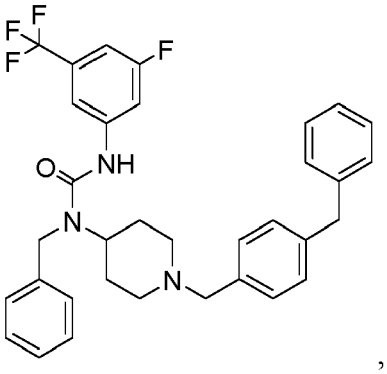
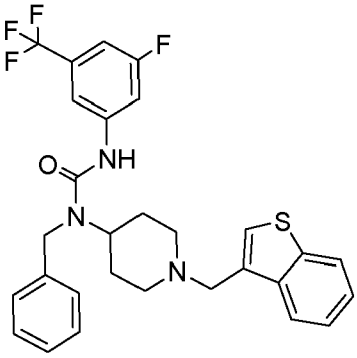
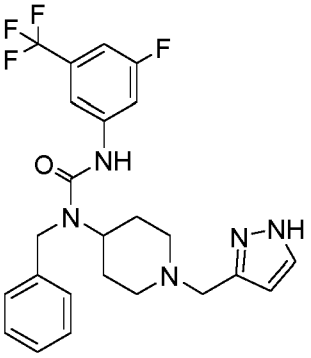
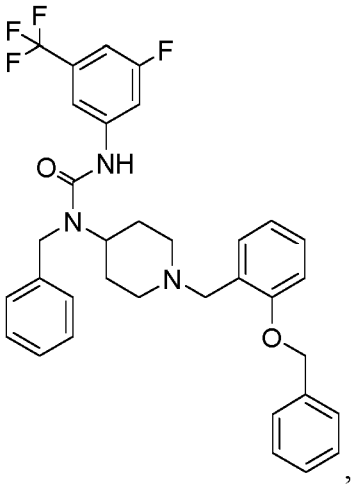
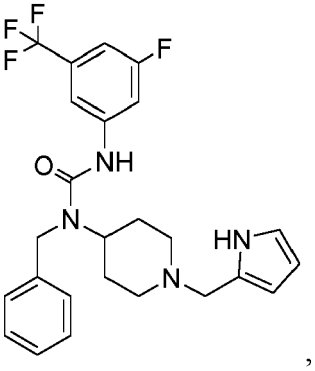
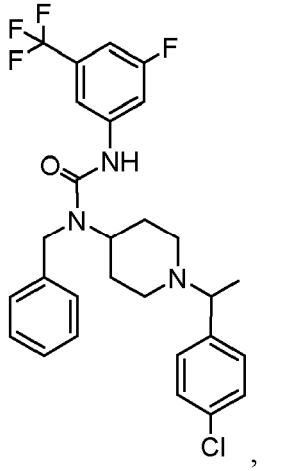
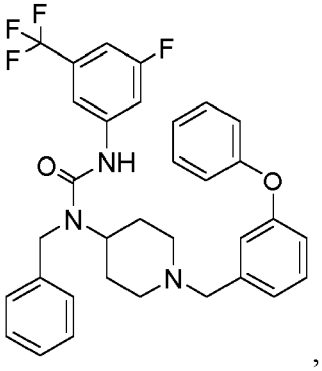


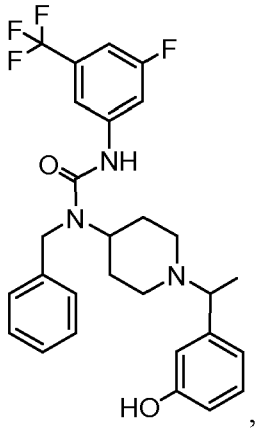




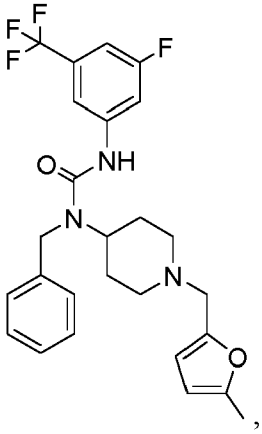



,

,

,

,

,

,

,

,

,

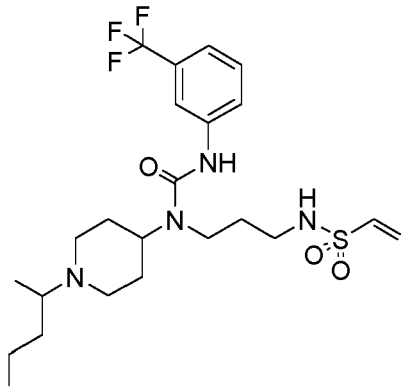

,

,

,

,

,

,

,

,

,



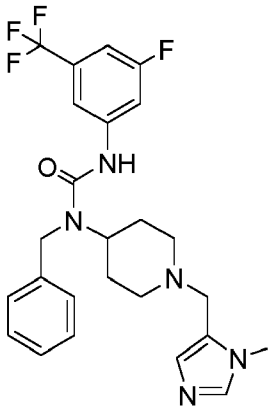
,



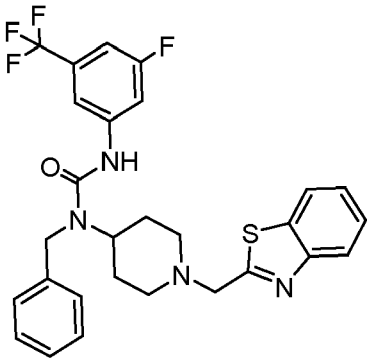
,



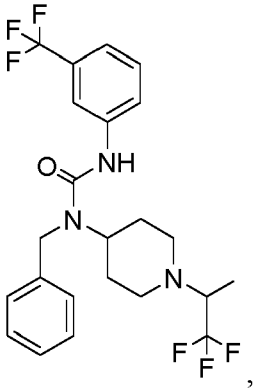
,



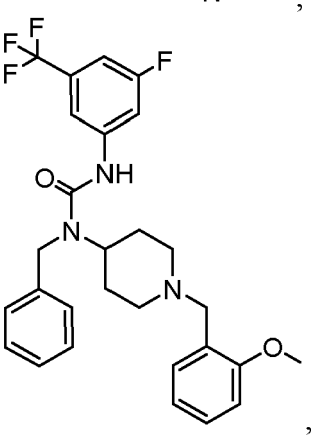
,



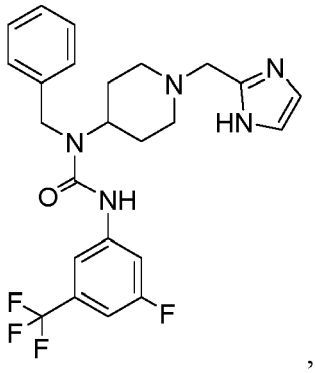
,



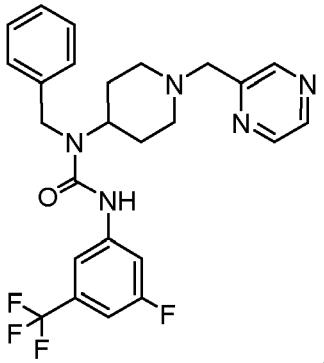
,



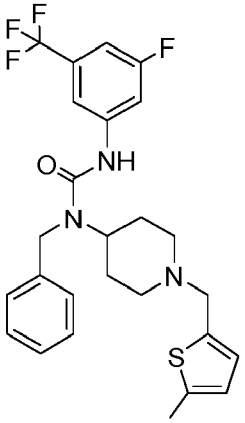
,



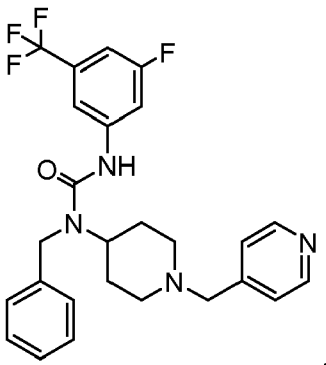
,



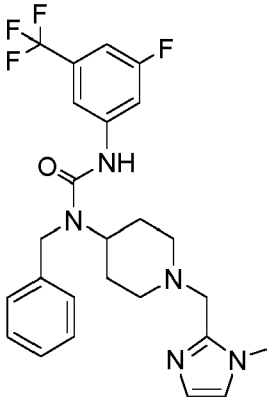
,



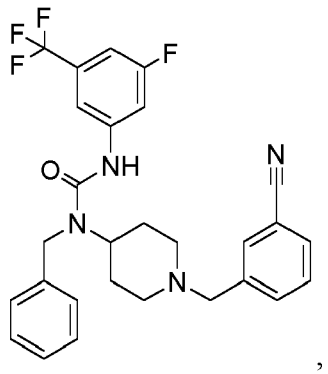
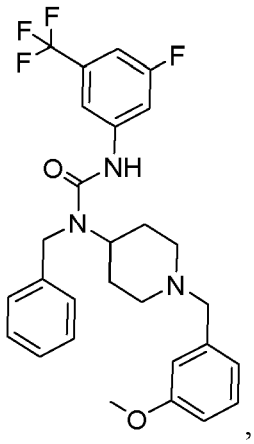
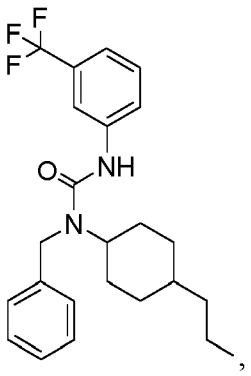
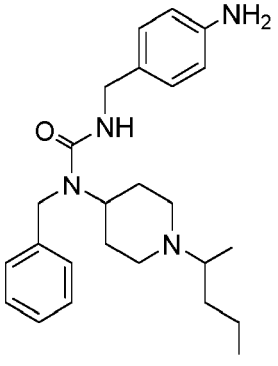
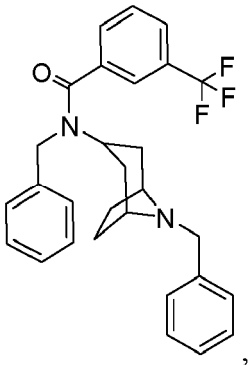
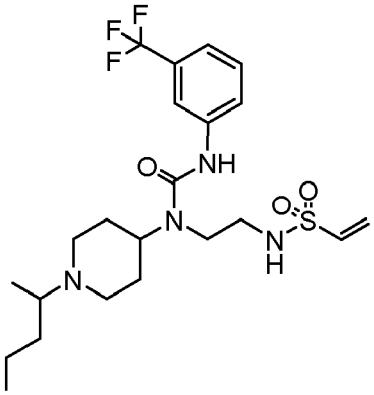
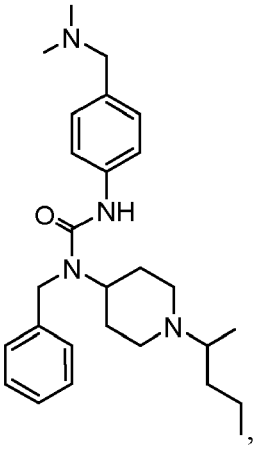
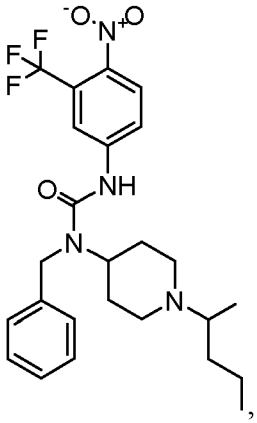
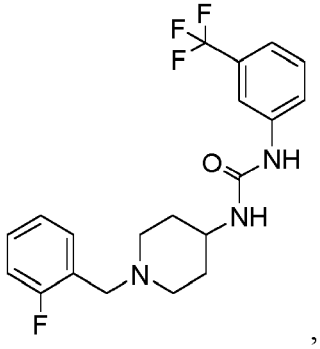
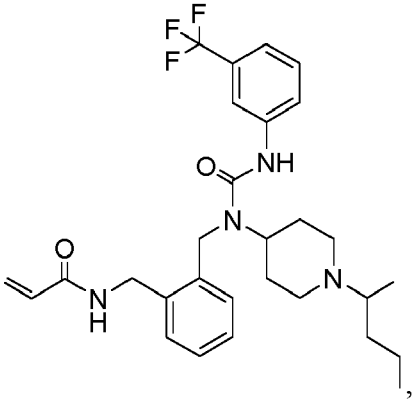
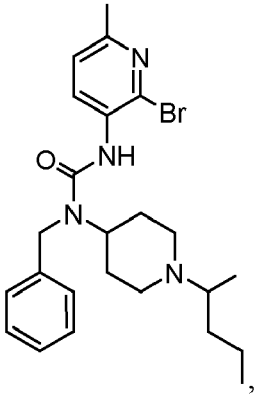
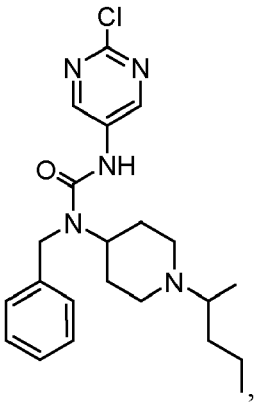
,

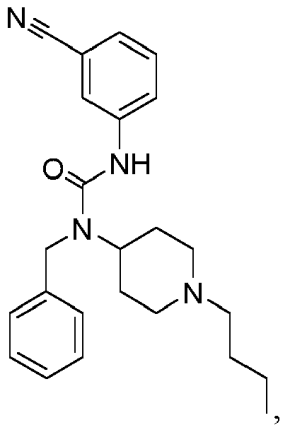


,

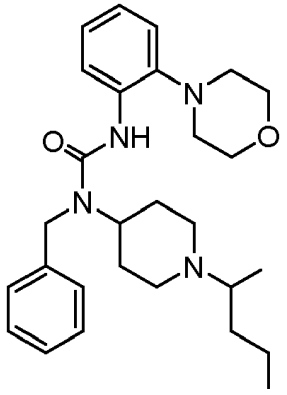


,

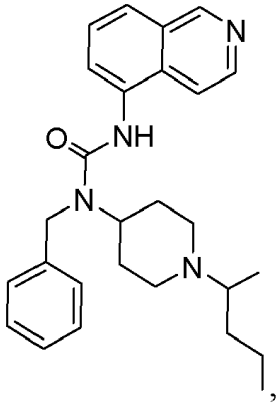

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



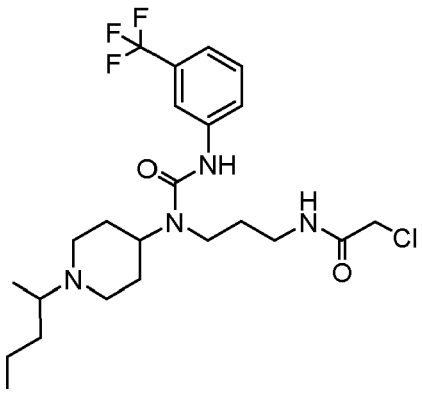
,



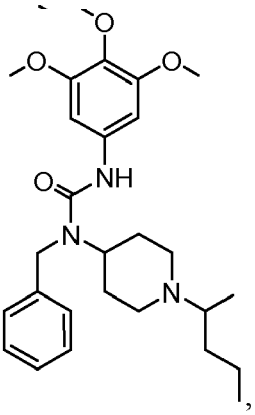
,



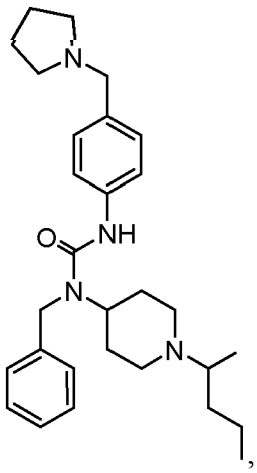
,



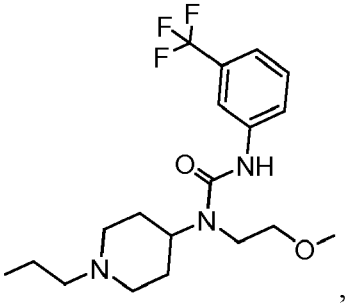
,



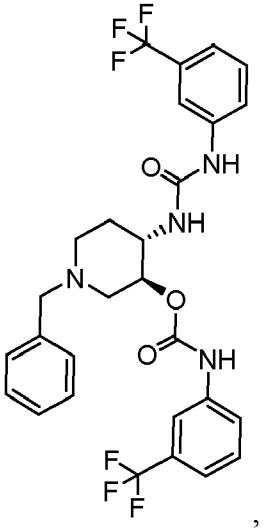
,



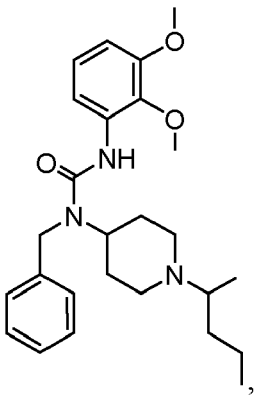
,



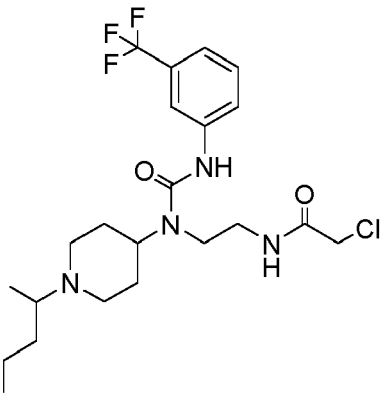
,



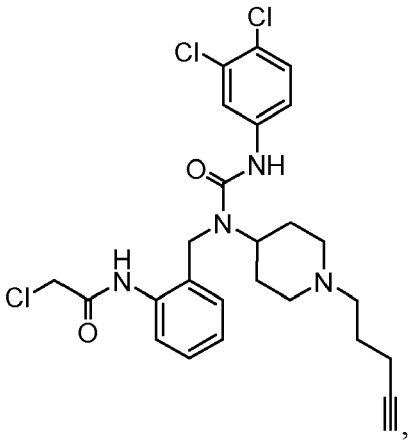
,



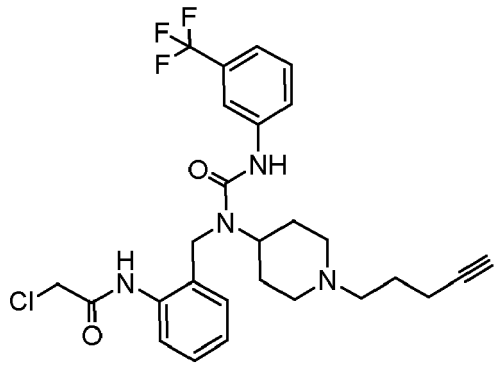
,



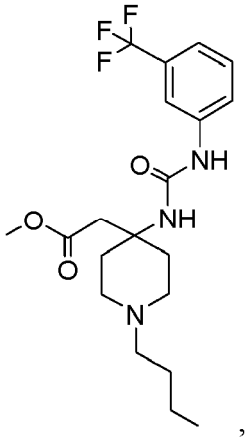
,



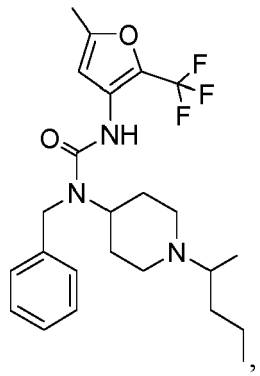
,



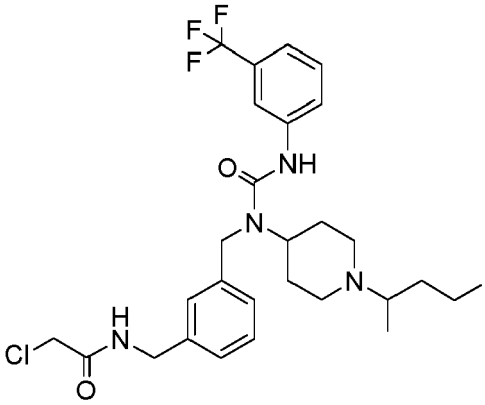
,



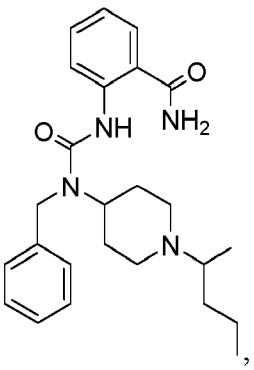
,



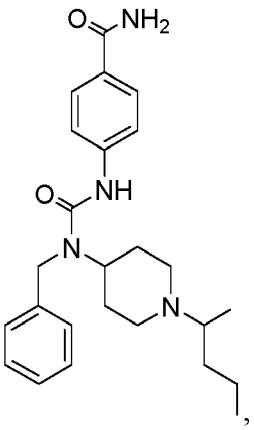
,



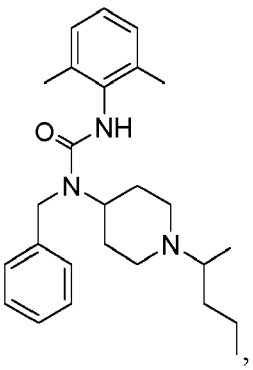
,



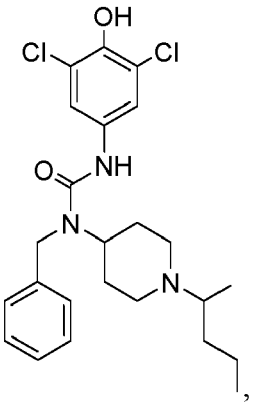
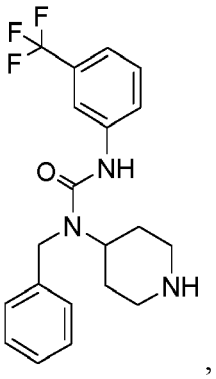
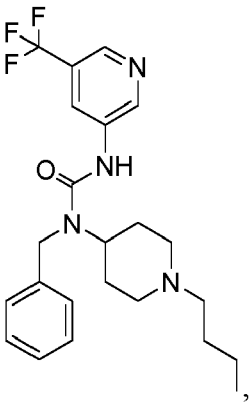
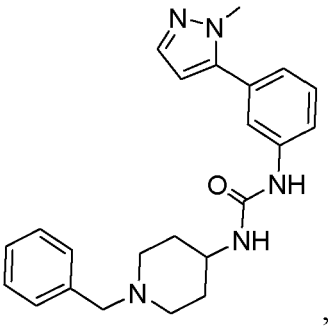
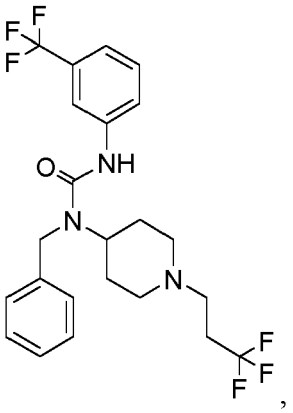
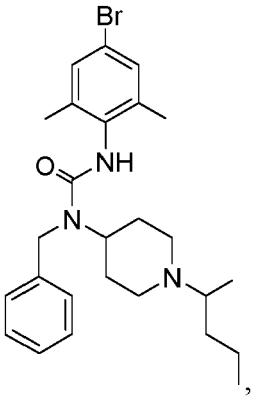
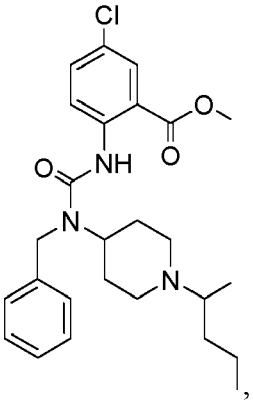
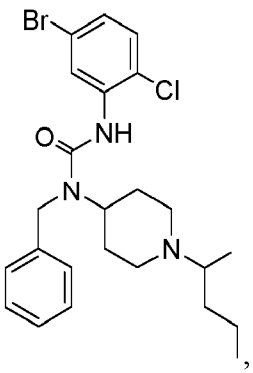
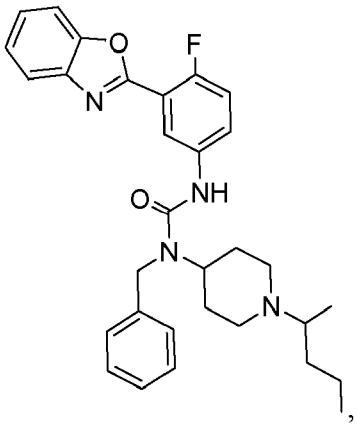
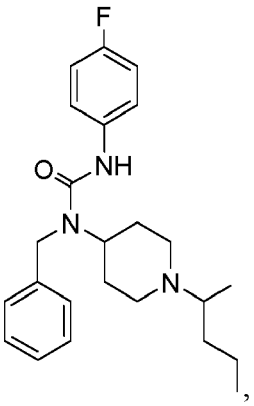
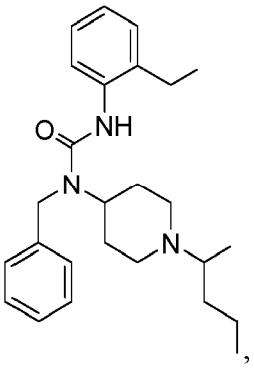
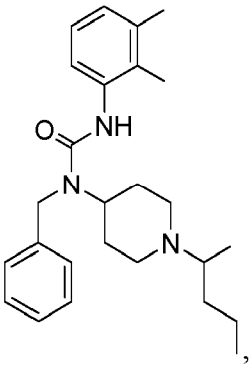
,

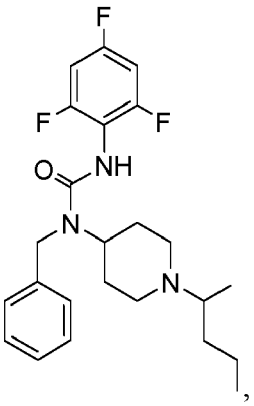
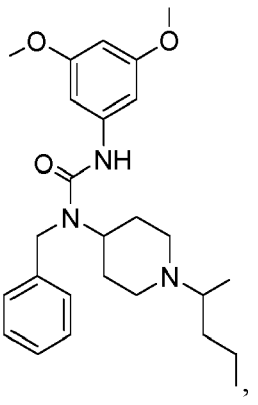
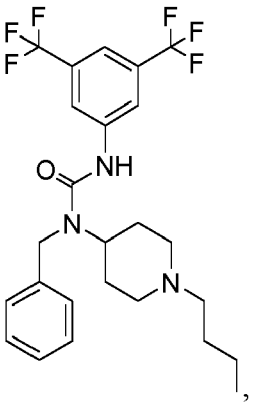
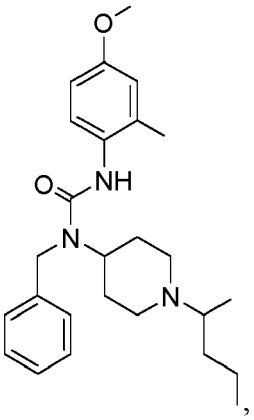
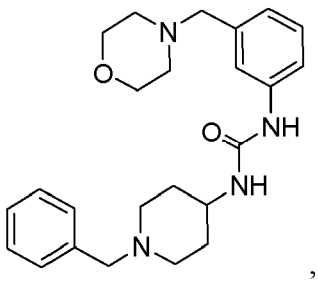
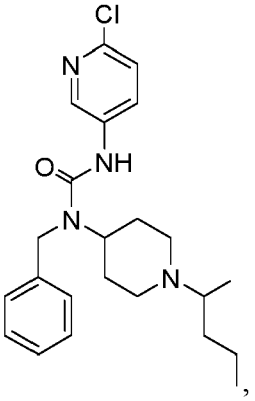
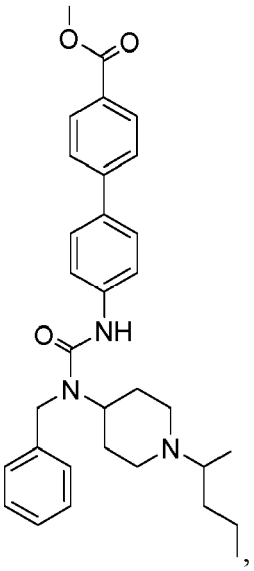
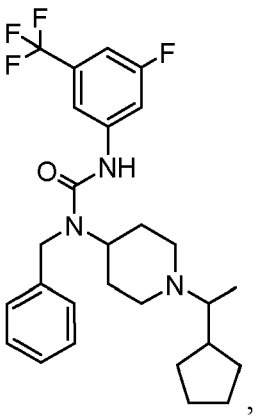
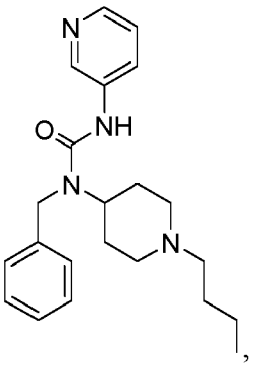


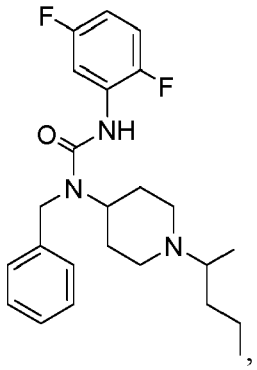
,

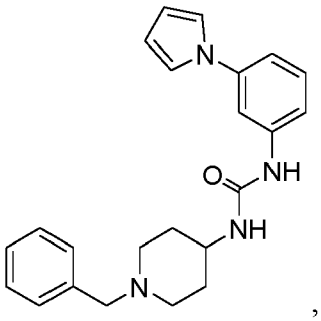


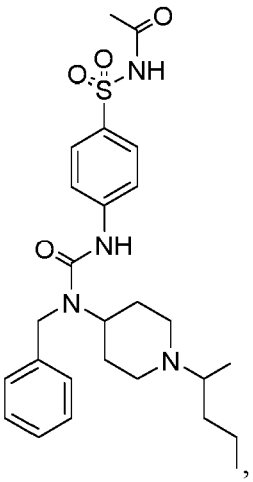
,

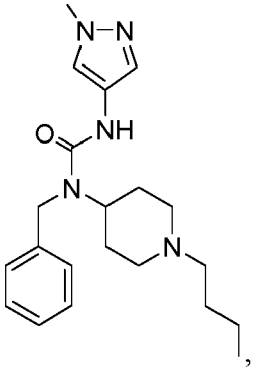

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

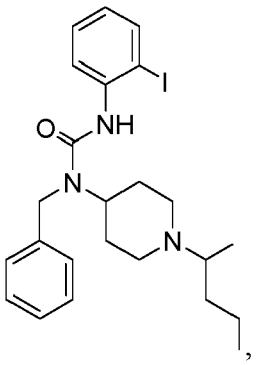

,

,

,

,

,

,

,

,

,

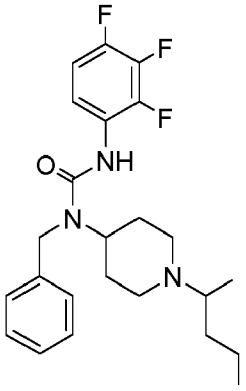


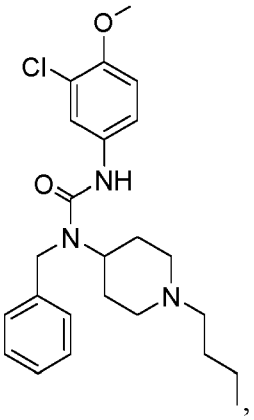


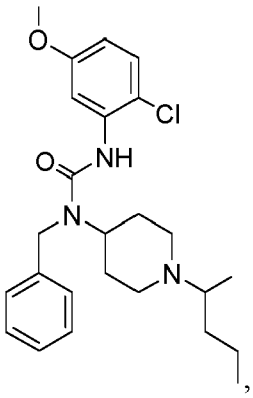


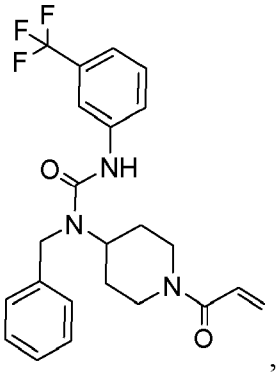


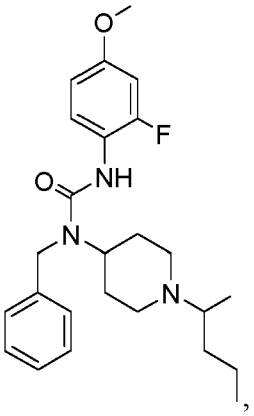


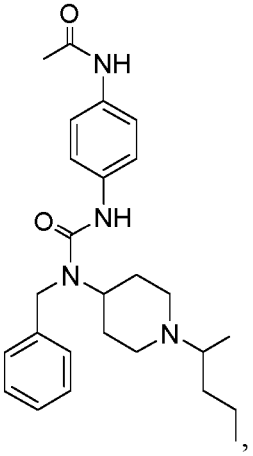


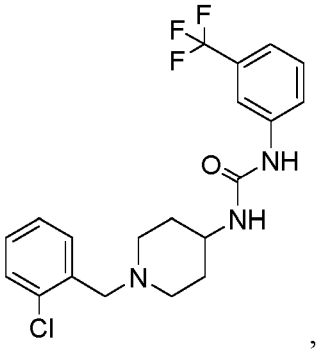


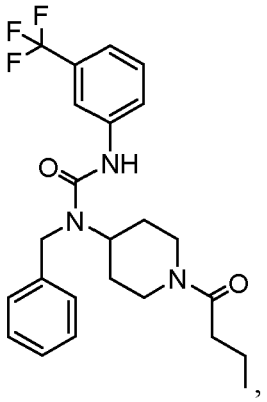




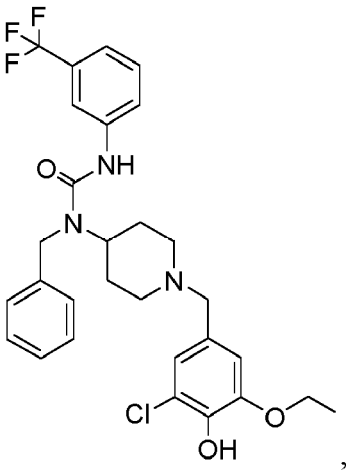




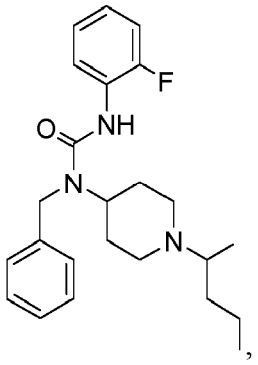




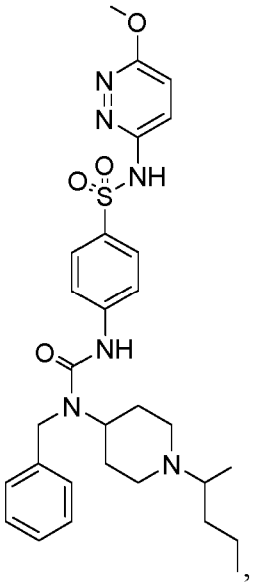
,



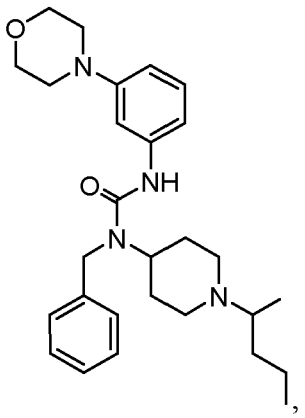
,



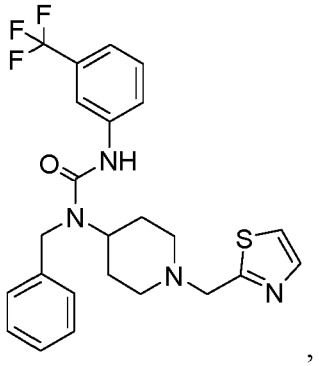
,



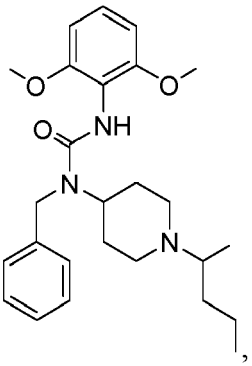
,



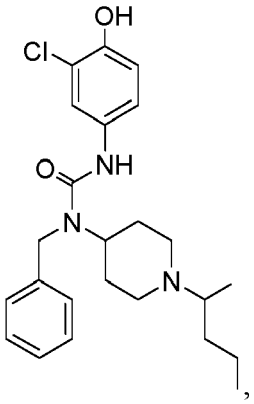
,



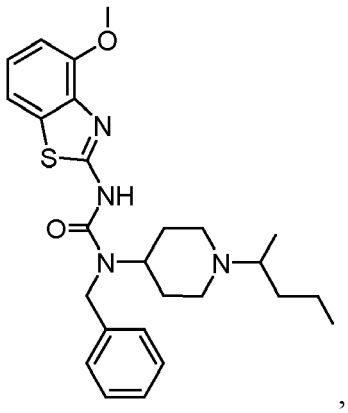
,



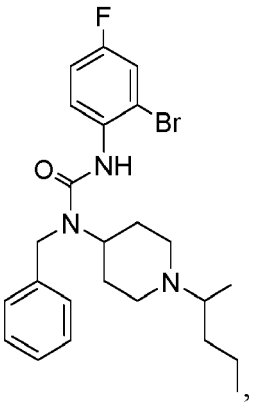
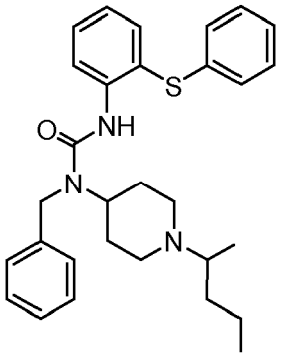
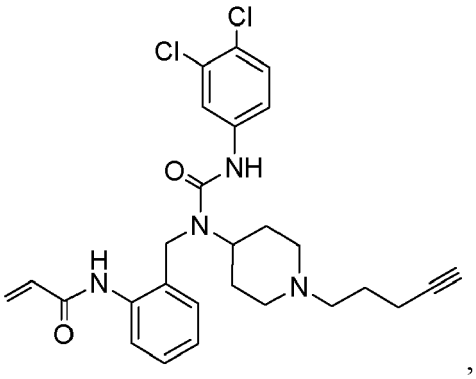
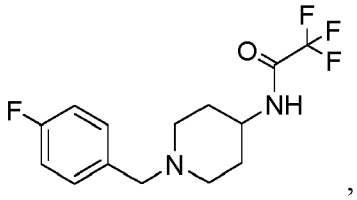
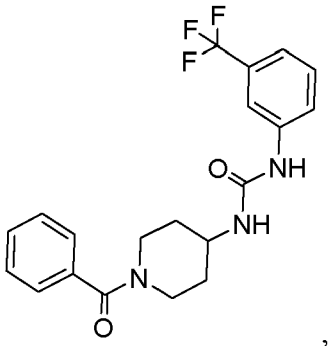
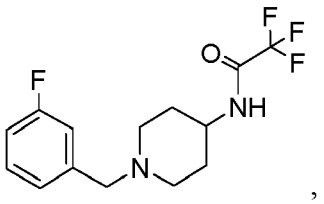
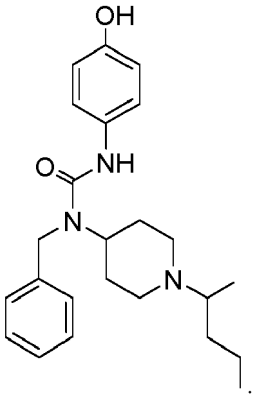
,



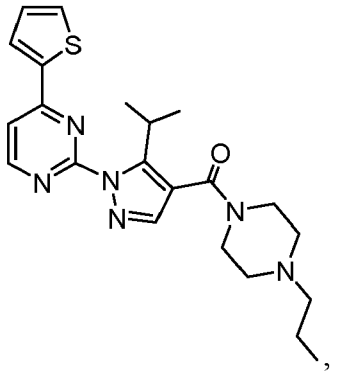
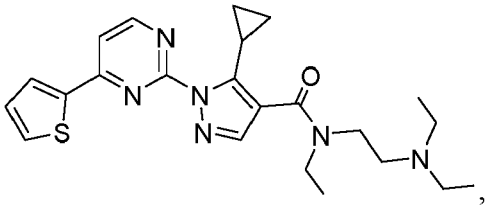
,

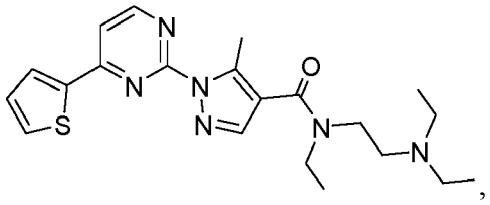


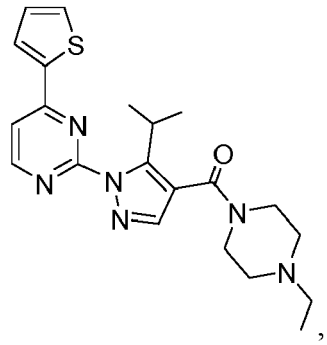
,

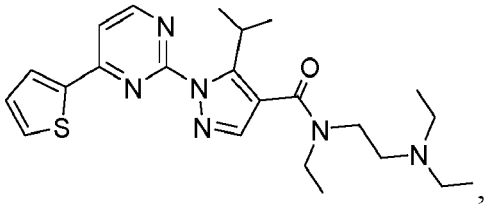

,

,

,

,

,

,

y .

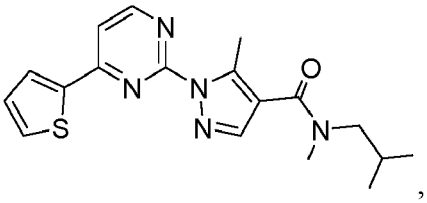
Los compuestos de referencia pueden seleccionarse de:

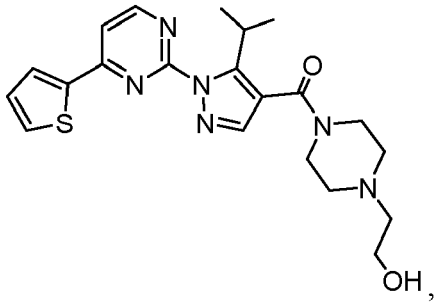

,

,

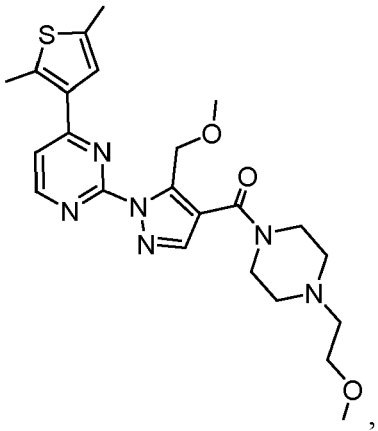


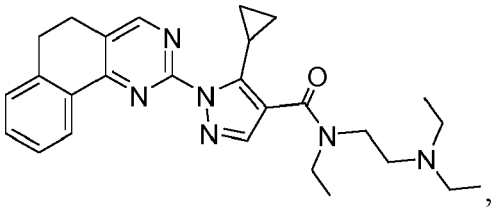


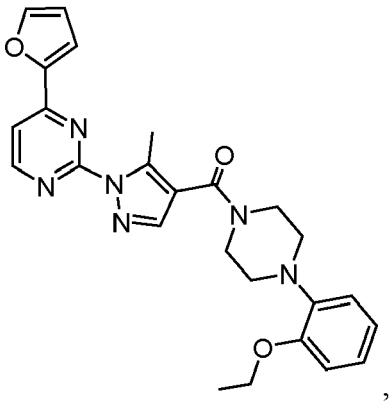


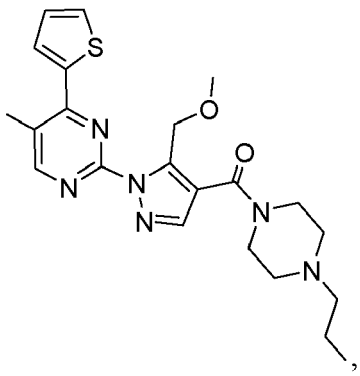


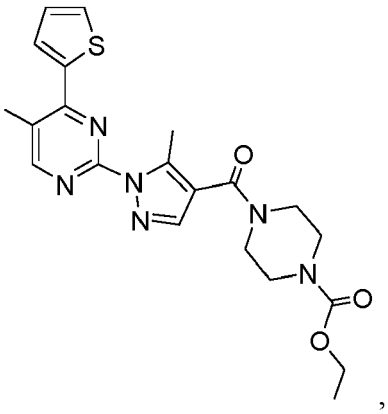


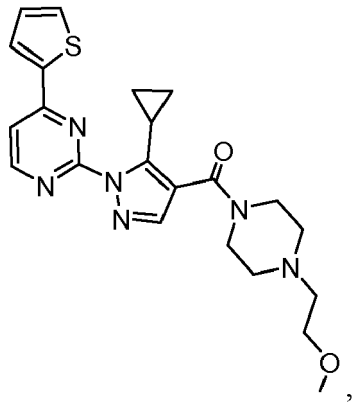


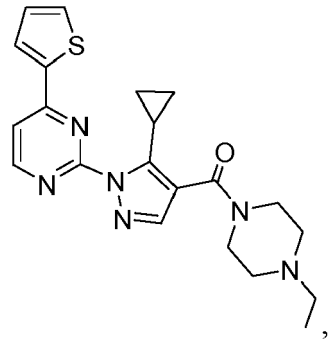


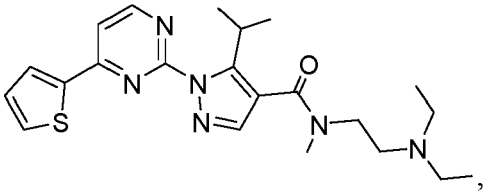


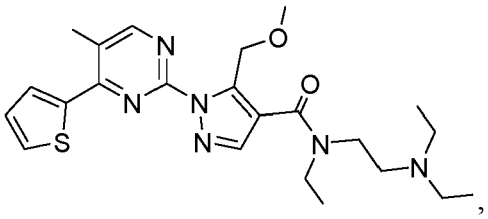


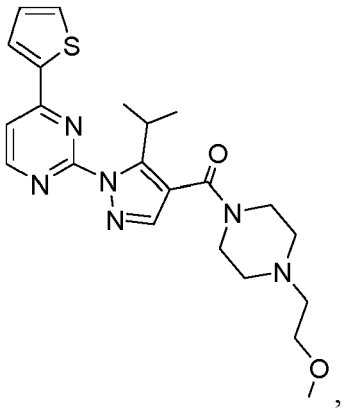


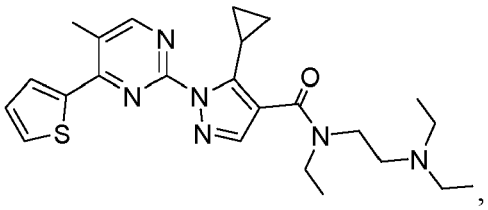


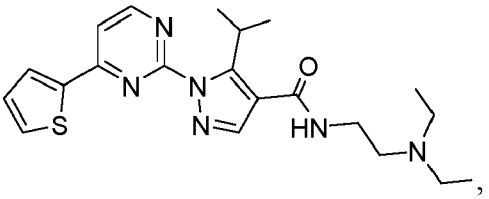


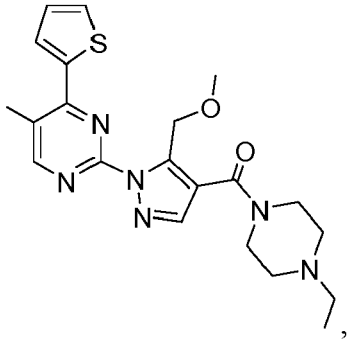


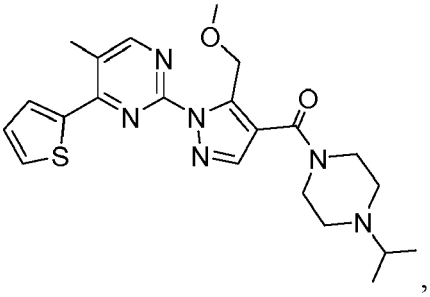


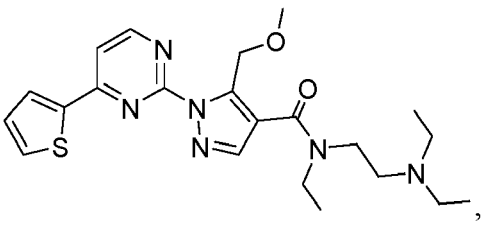


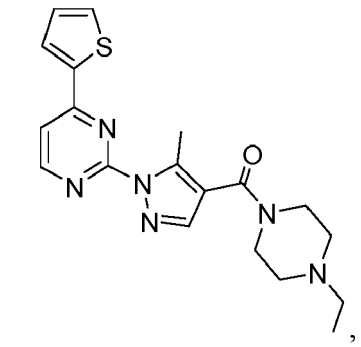


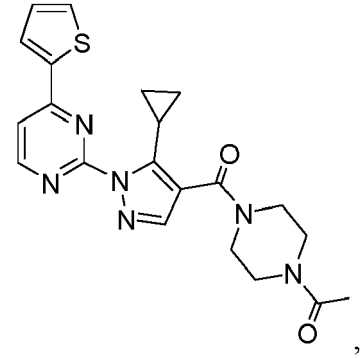


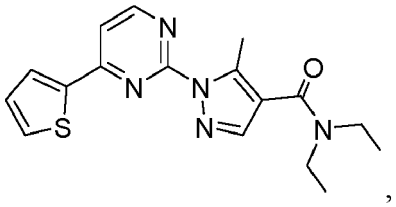


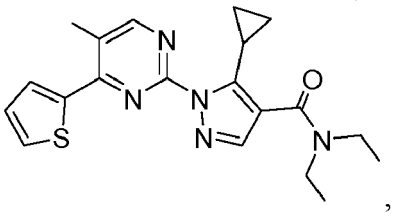


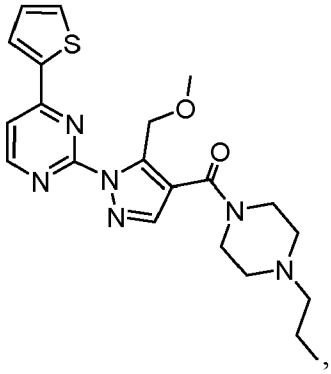


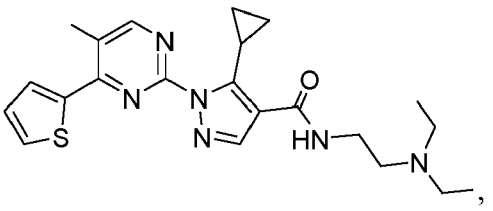


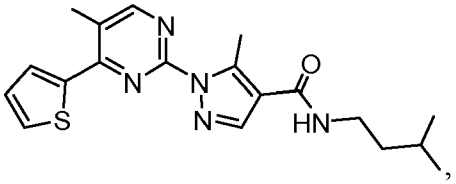


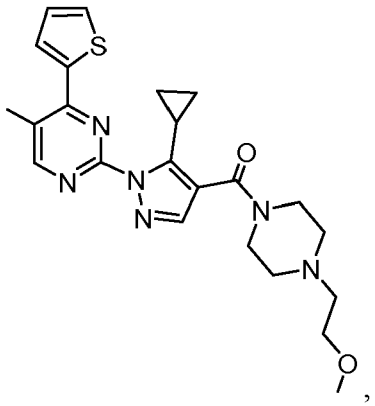


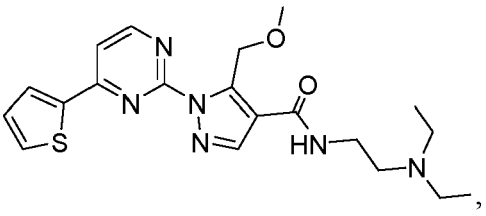


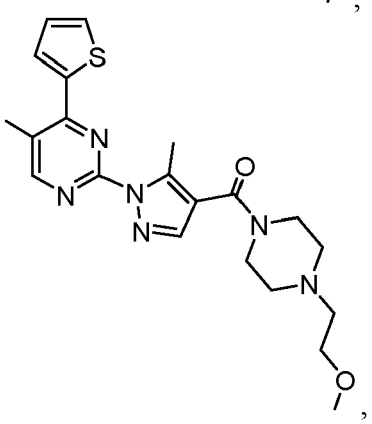


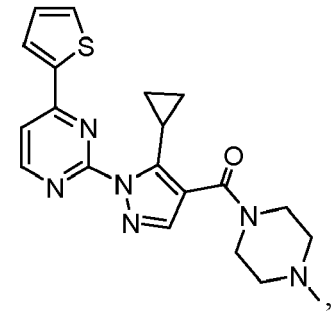


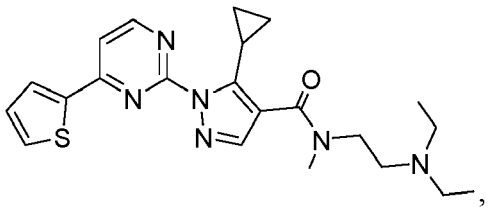


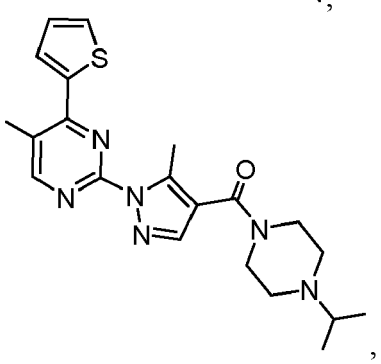


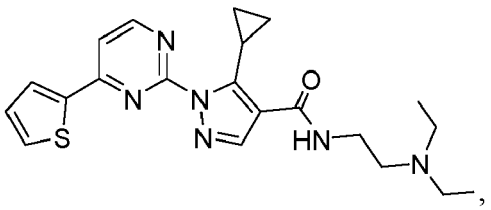


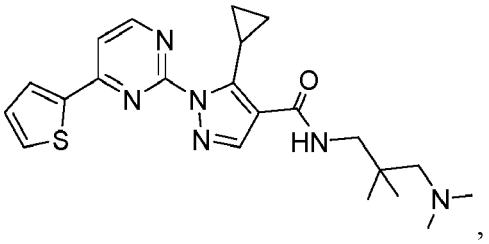


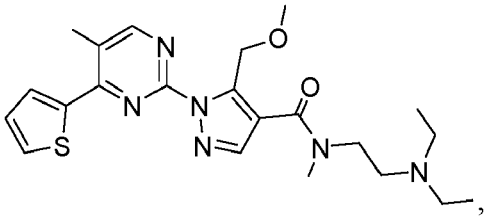


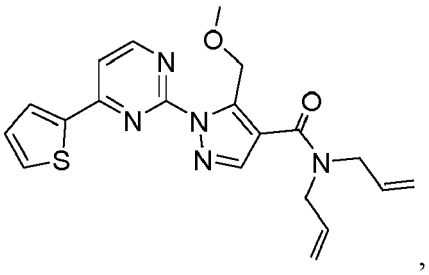


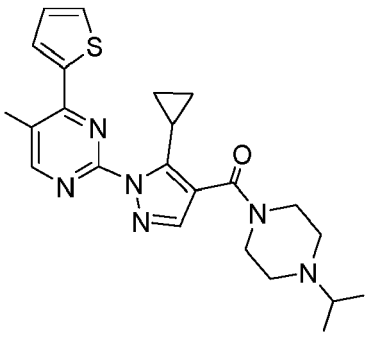


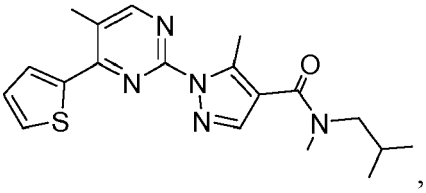


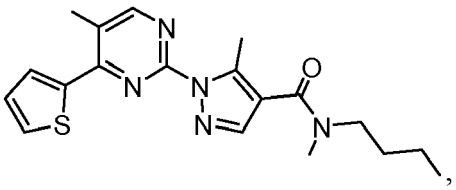


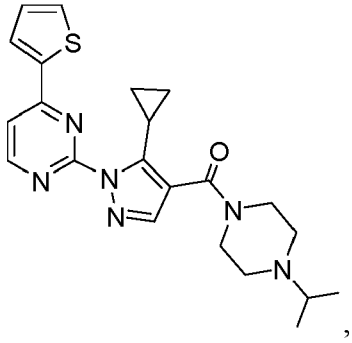


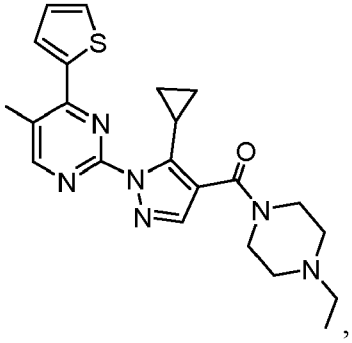


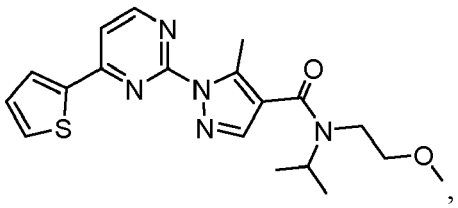


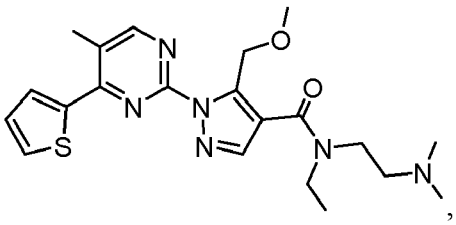


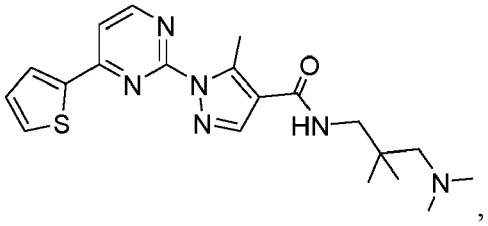


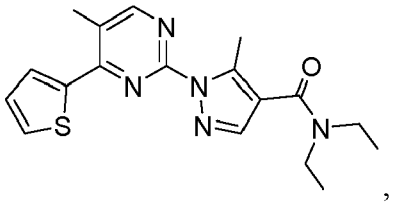




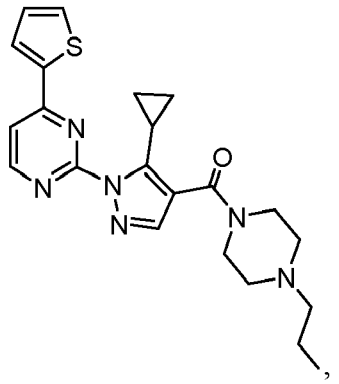




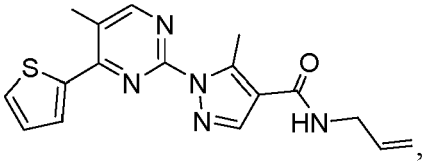




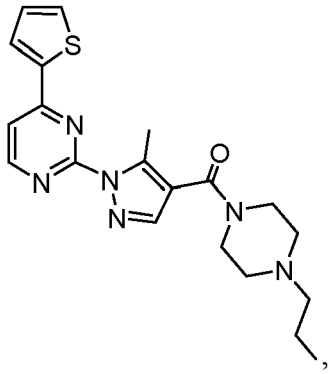
,



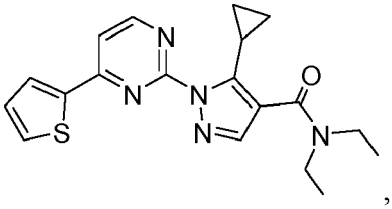
,



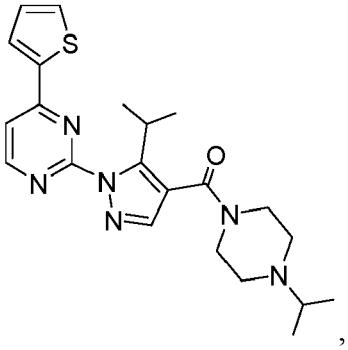
,



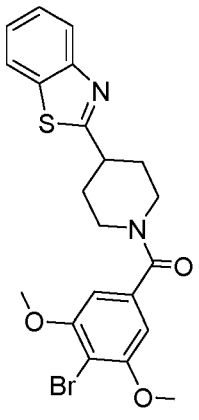
,



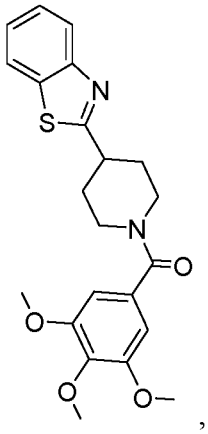
,



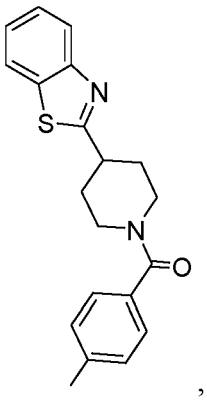
,



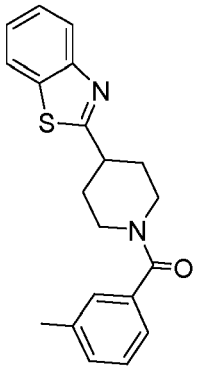
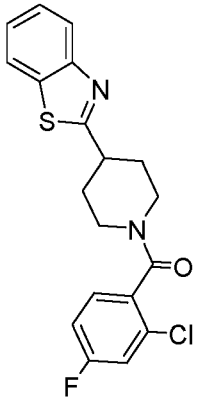
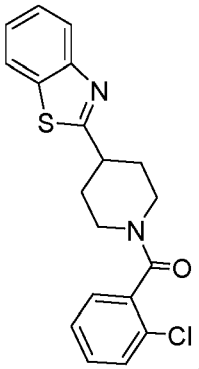
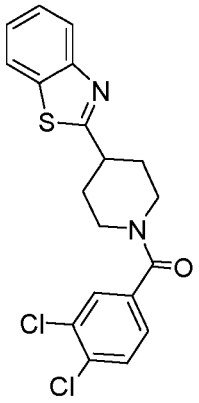
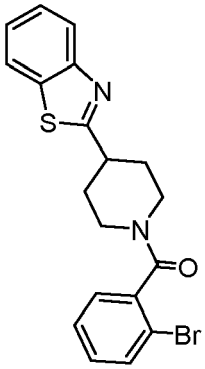
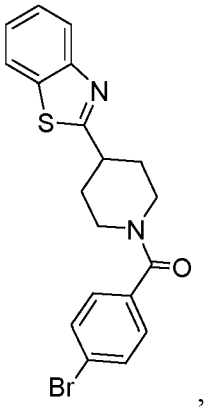
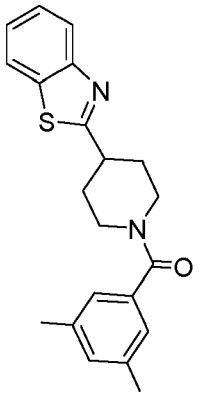
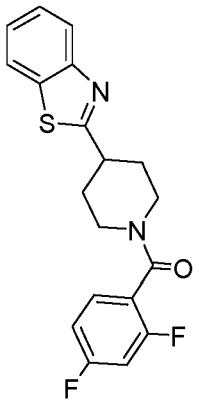
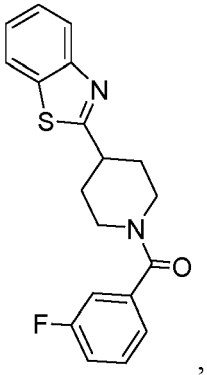
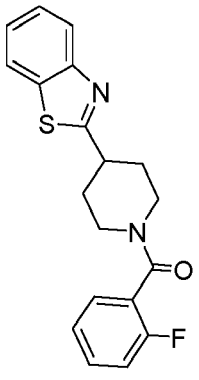
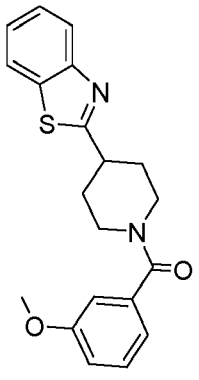
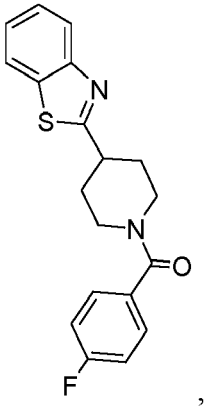
,

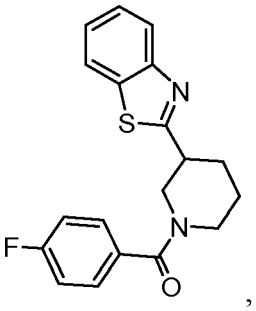
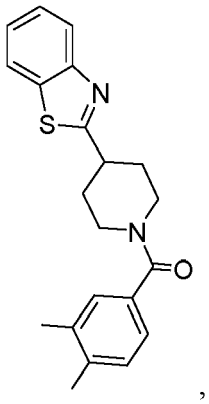
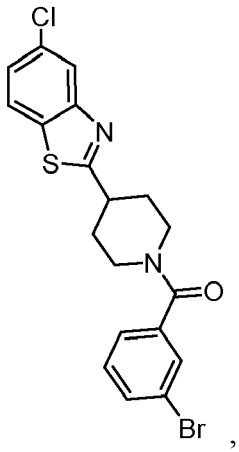
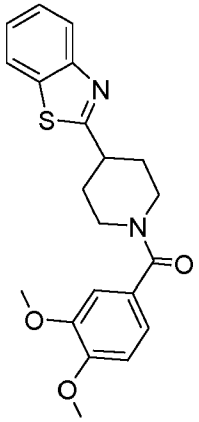
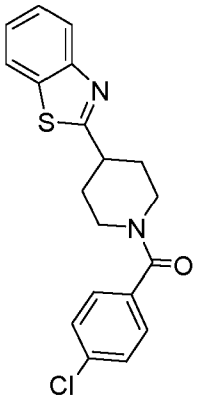
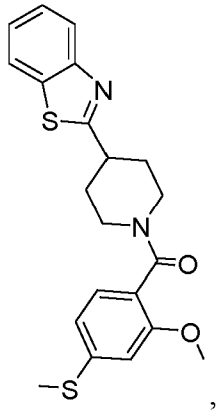
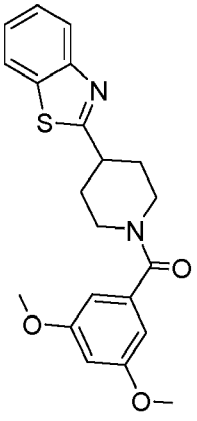
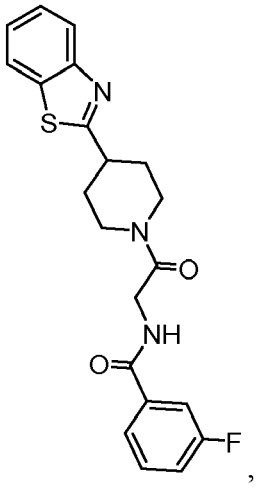
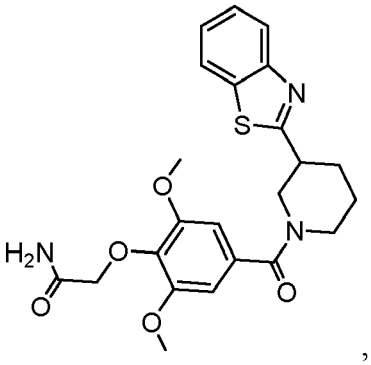


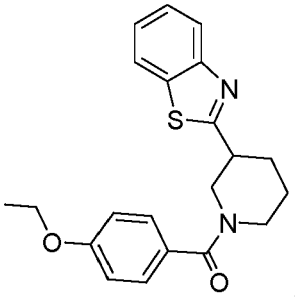
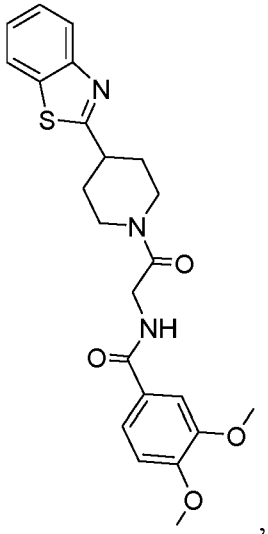
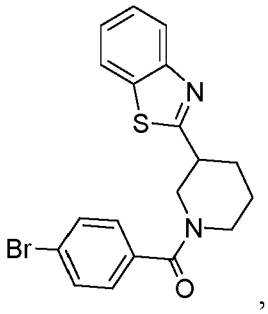
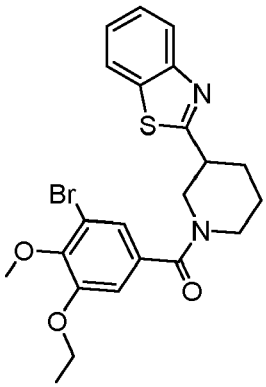
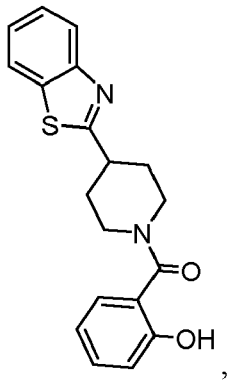
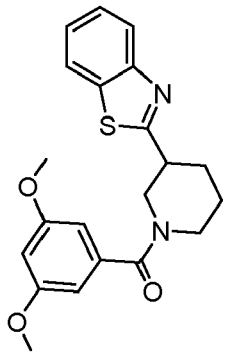
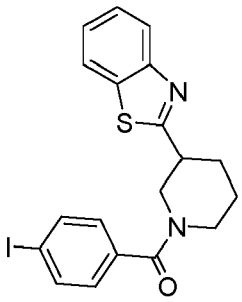
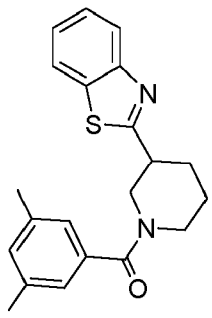
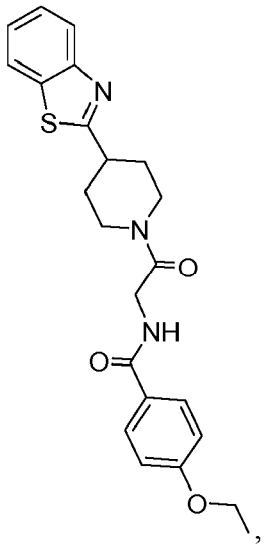
,

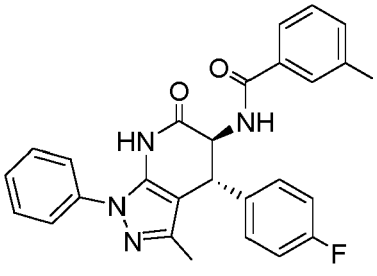


,

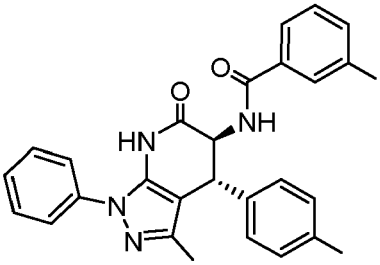

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

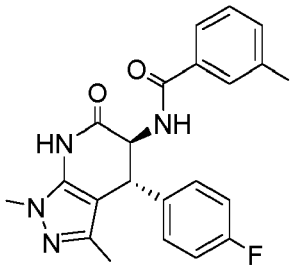

,

,

,

,

,

,

,

,

,



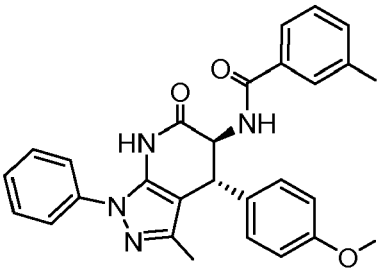
,



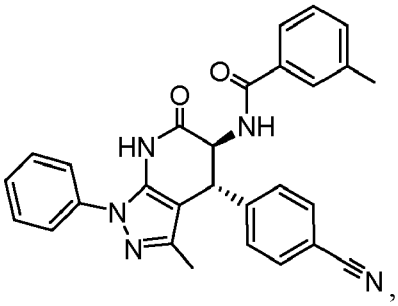
,



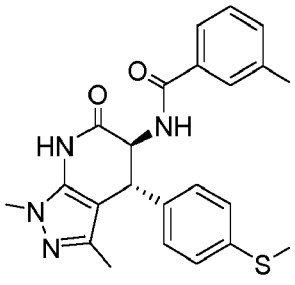
,



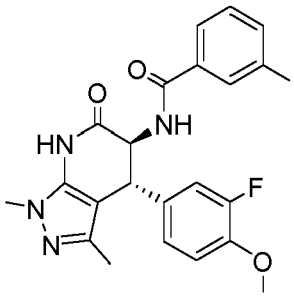
,



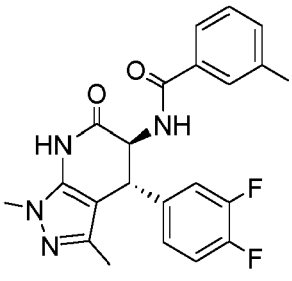
,



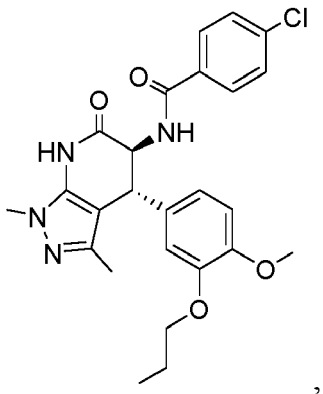
,



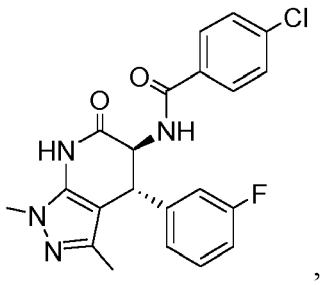
,



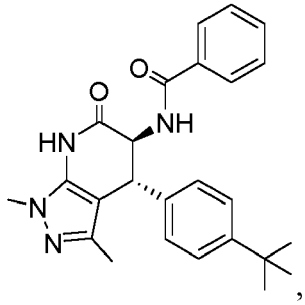
,



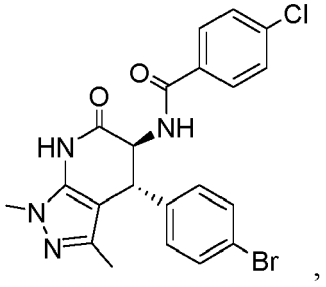
,



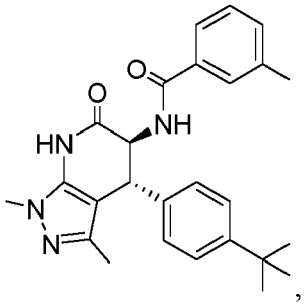
,



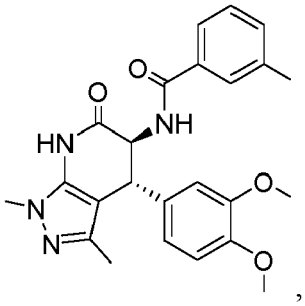
,



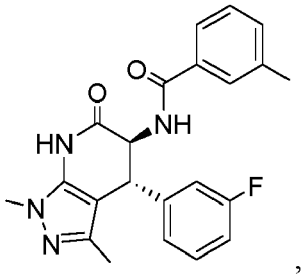
,



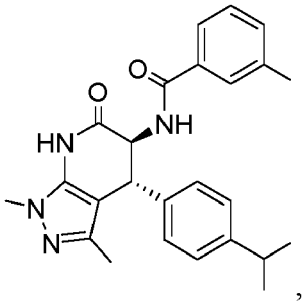
,



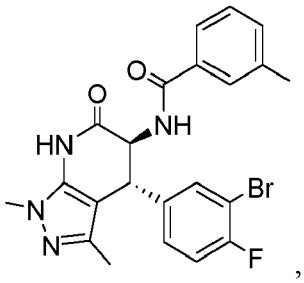
,



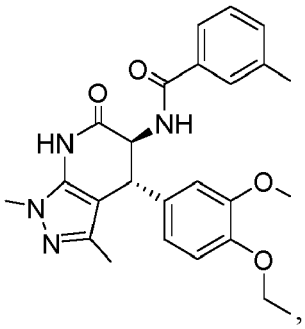
,



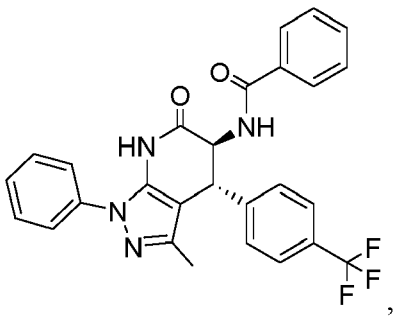
,



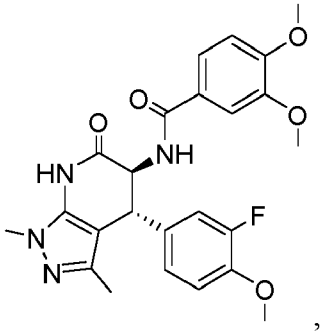
,



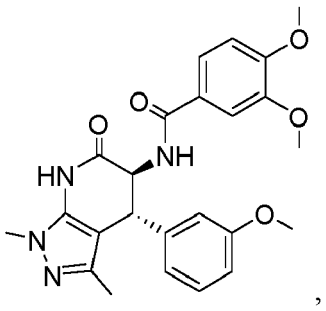
,



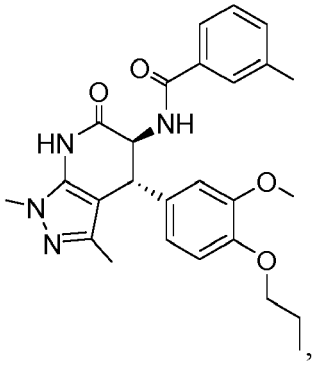
,



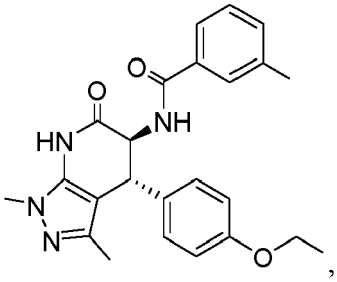
,



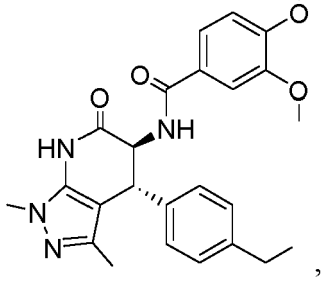
,



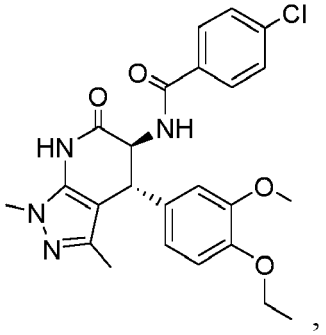
,



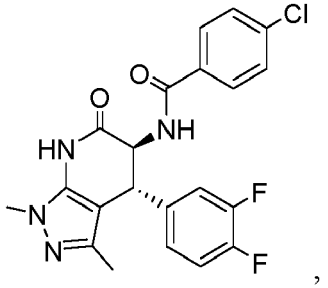
,



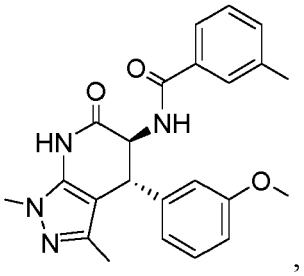
,



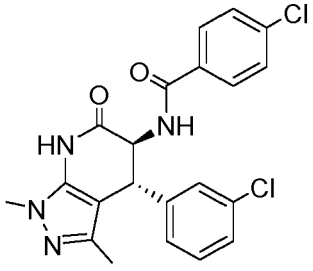
,



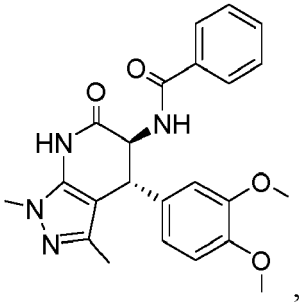
,



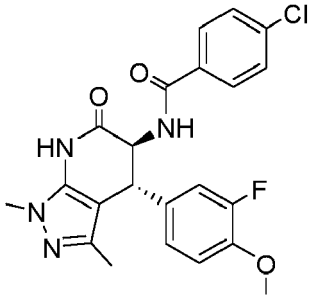
,



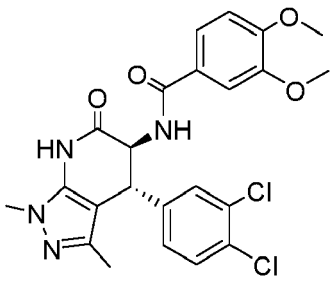
,



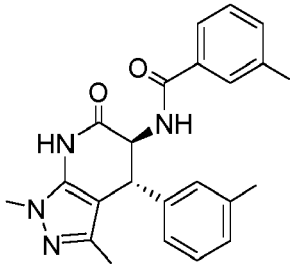
,



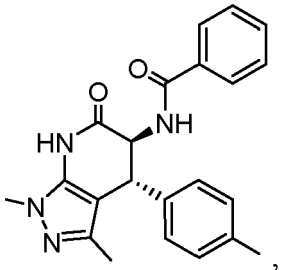
,



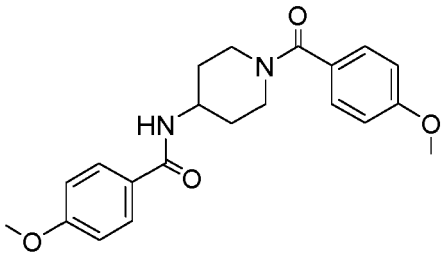
,



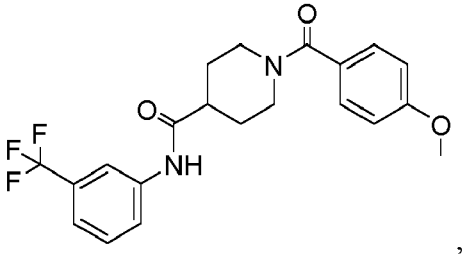
,



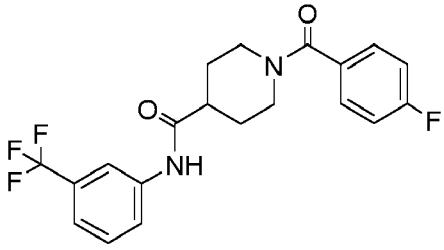
,



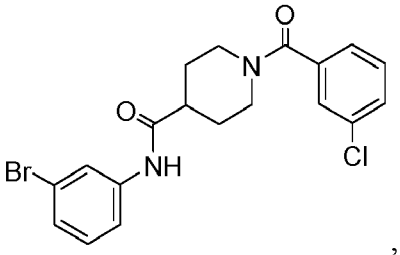
,



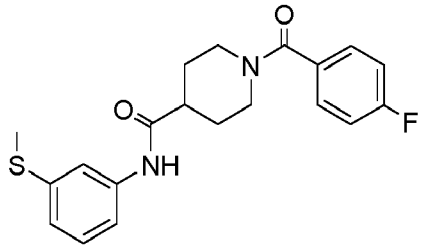
,



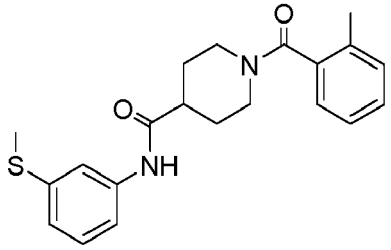
,



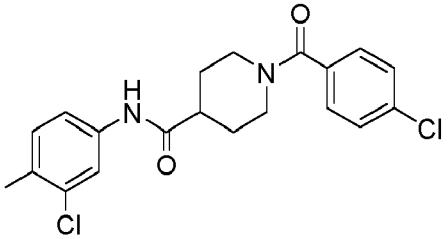
,



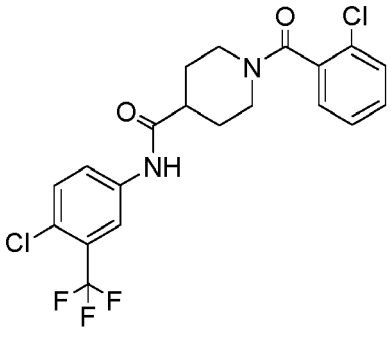
,



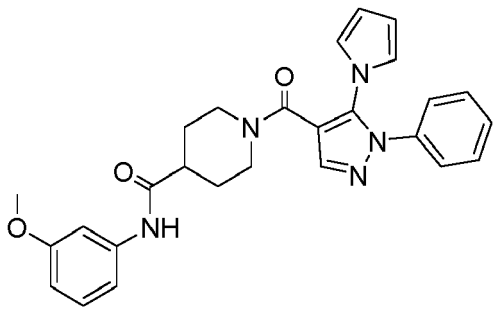
,



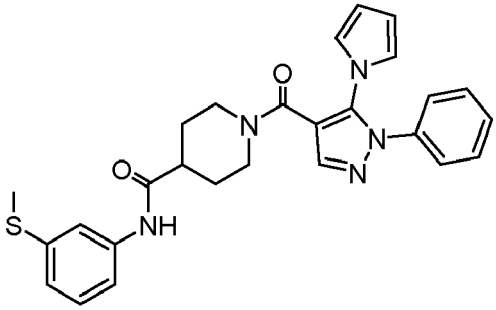
,



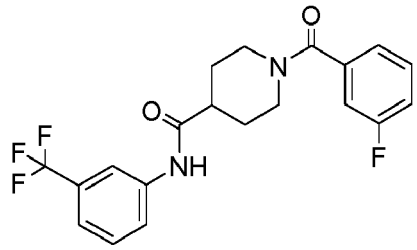
,



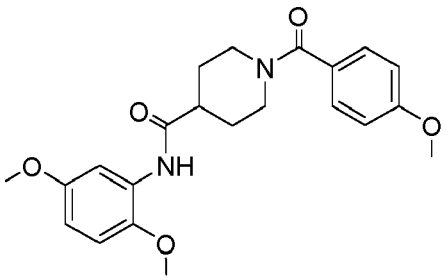
,



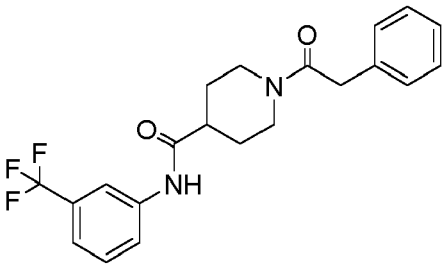
,



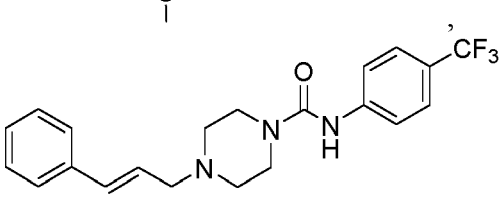
,



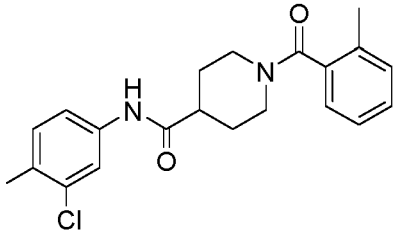
,



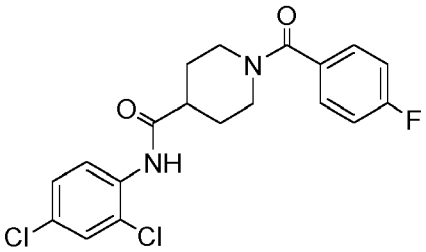
,



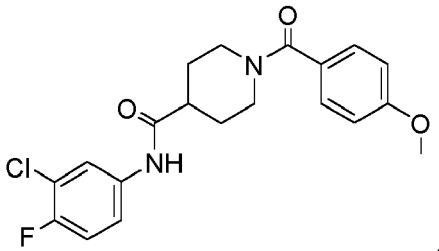
,



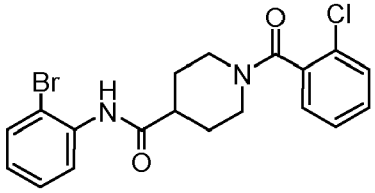
,



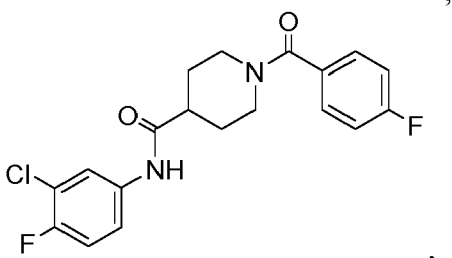
,



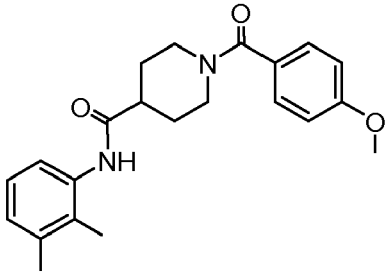
,



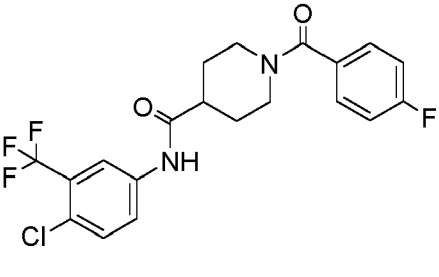
,



,



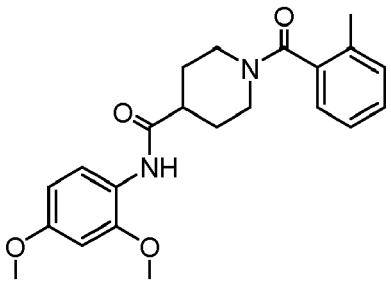
,



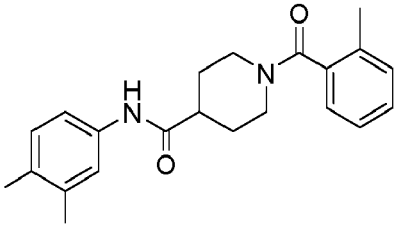
,

,

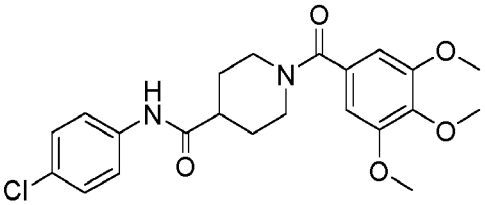
,



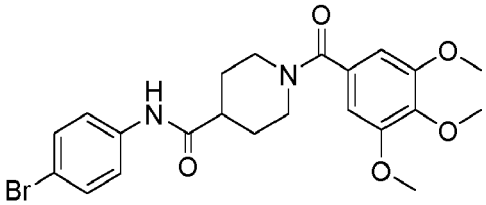
,



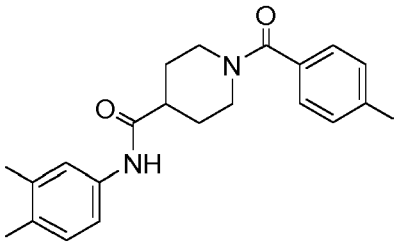
,



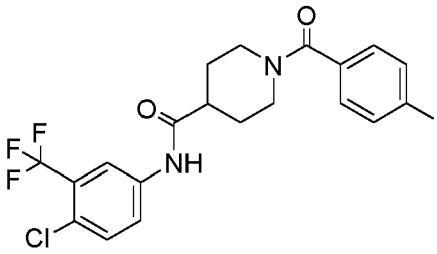
,



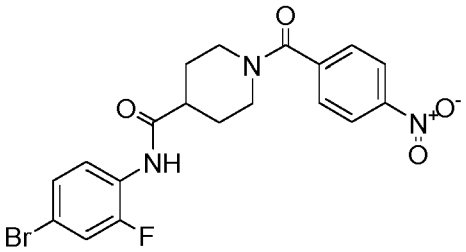
,



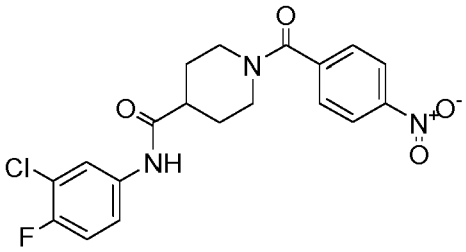
,



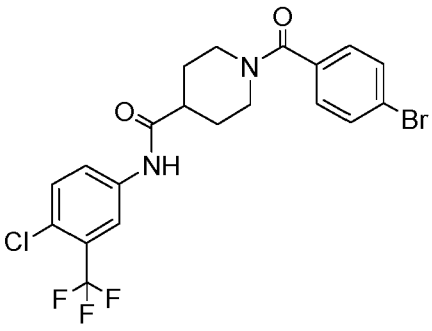
,



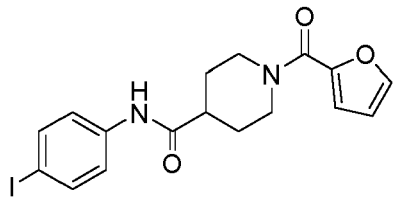
,



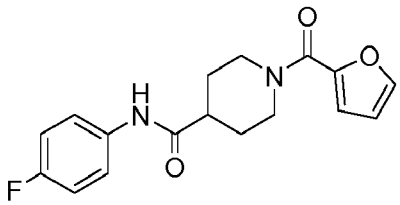
,



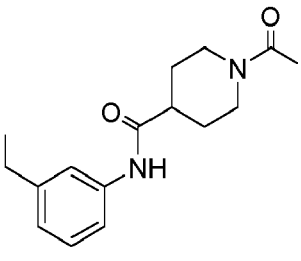
,



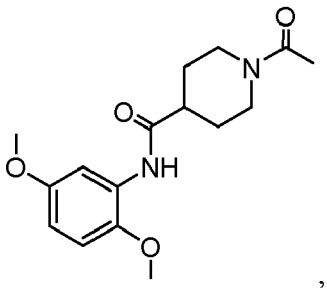
,



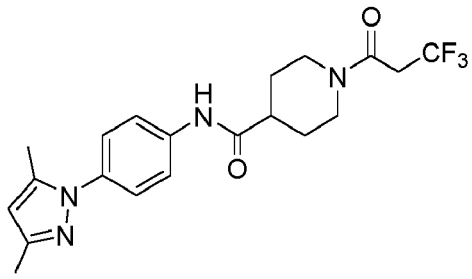
,



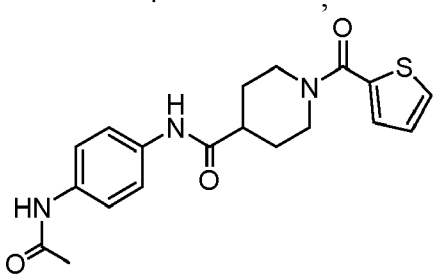
,



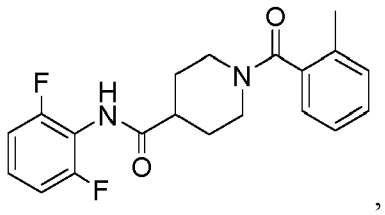
,



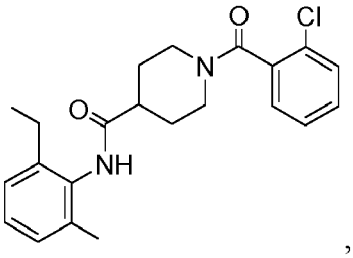
,



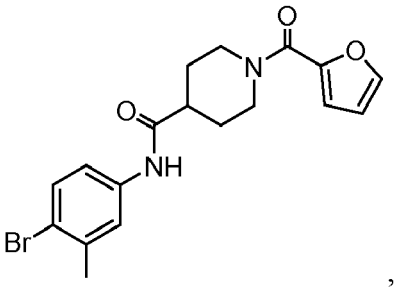
,



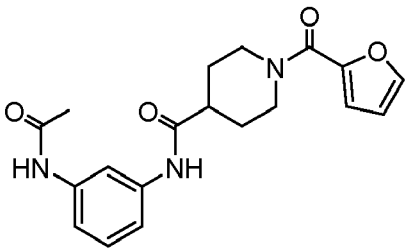
,



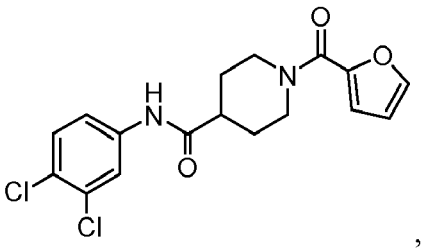
,



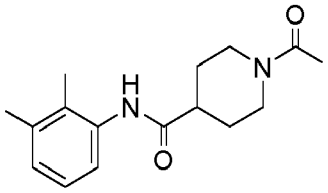
,



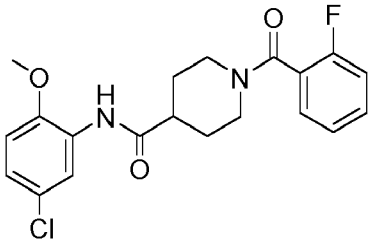
,



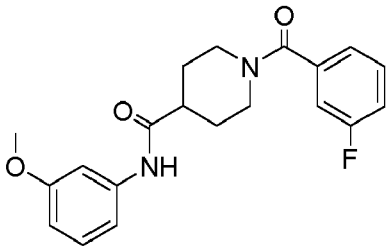
,



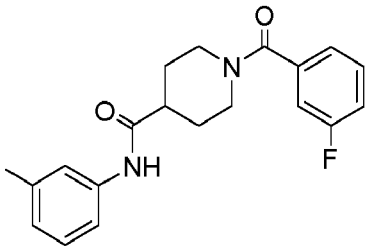
,



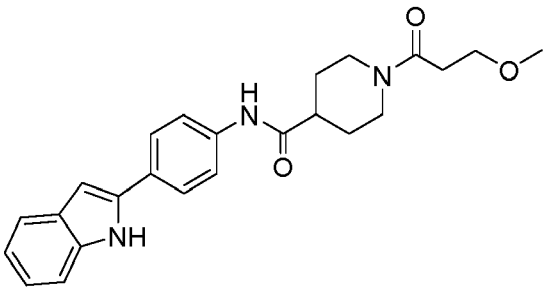
,



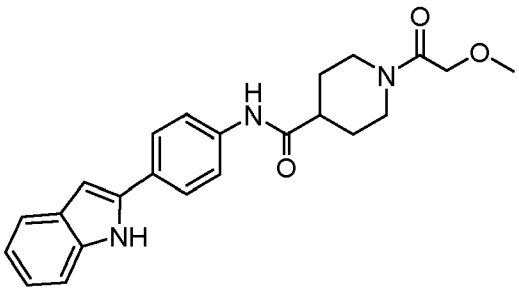
,



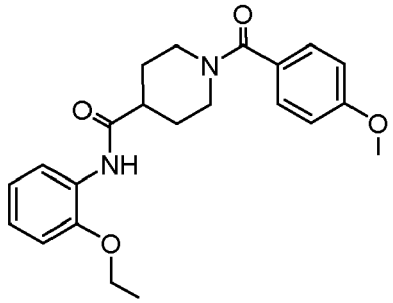
,



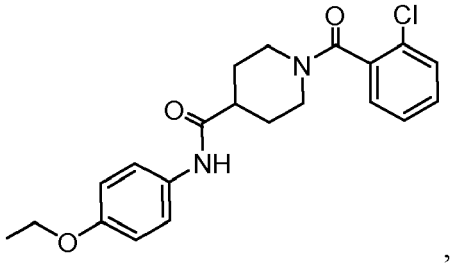
,



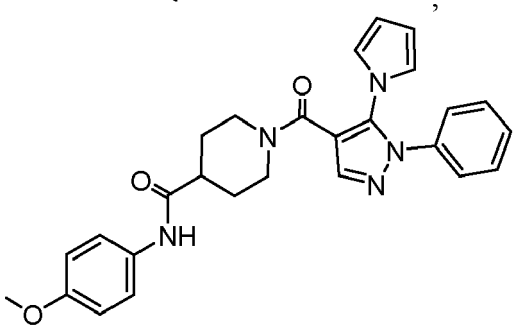
,



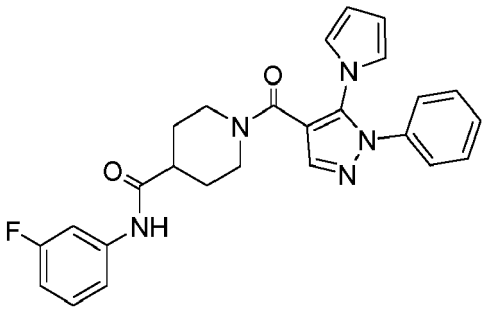
,



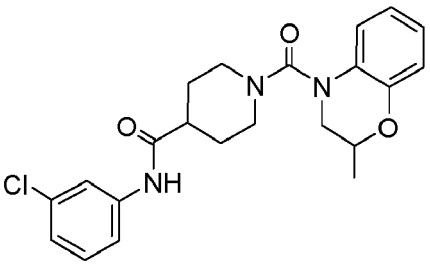
,



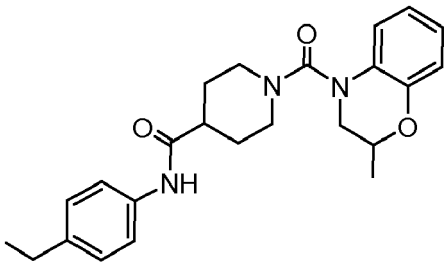
,



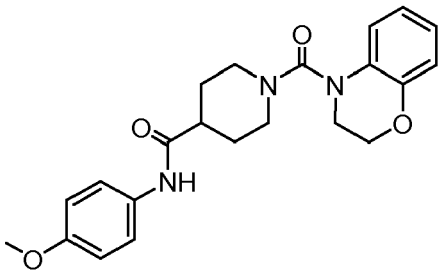
,



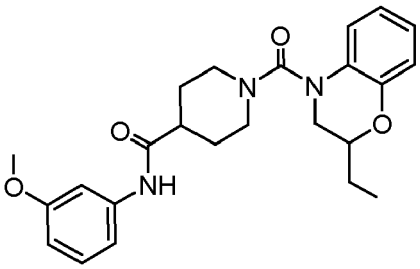
,



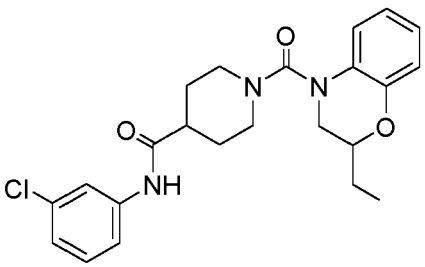
,



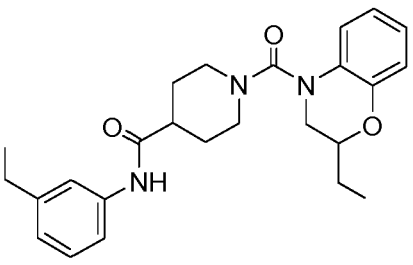
,



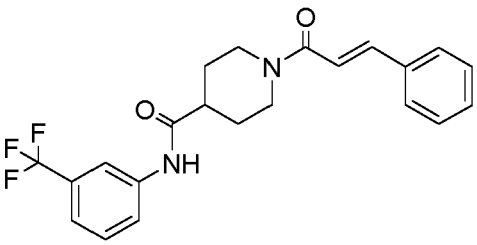
,



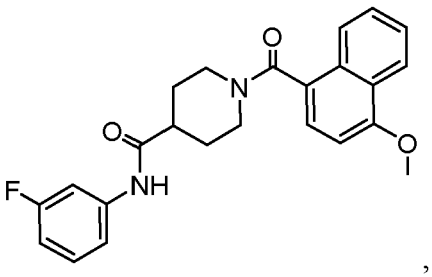
,



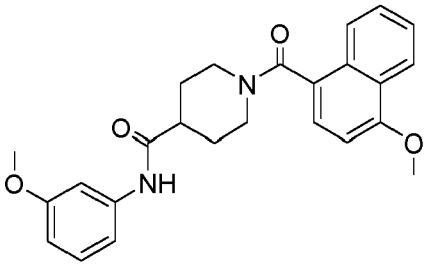
,



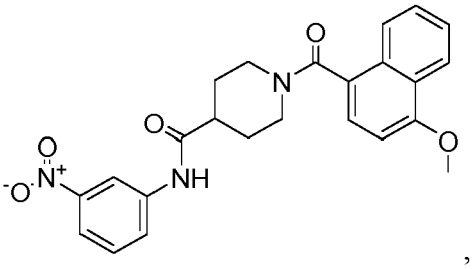
,



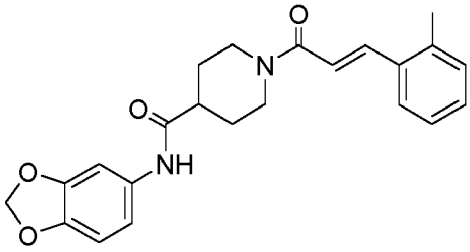
,



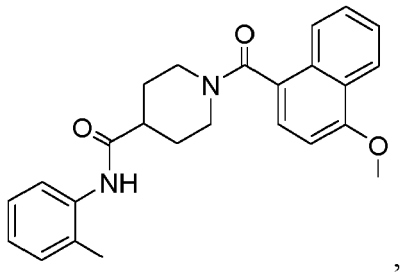
,



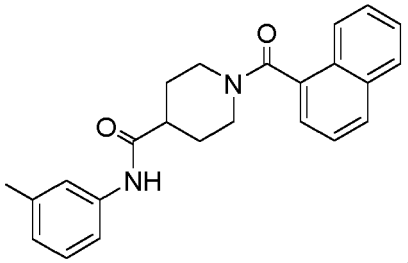
,



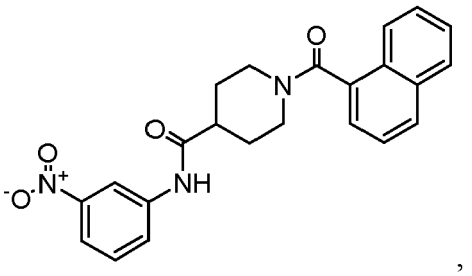
,



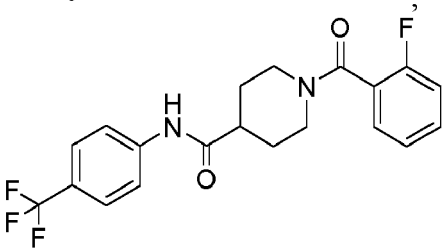
,



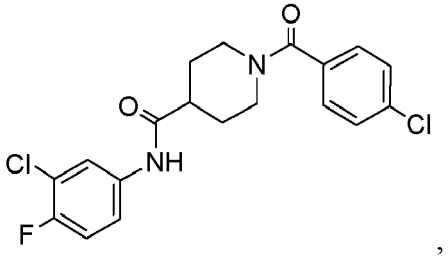
,



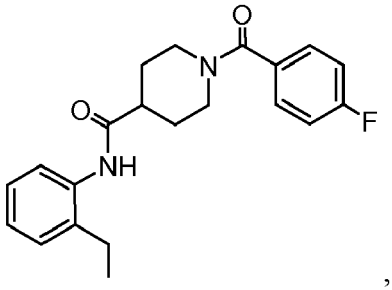
,



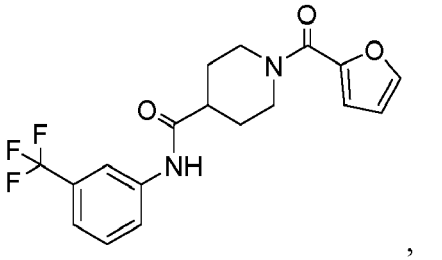
,



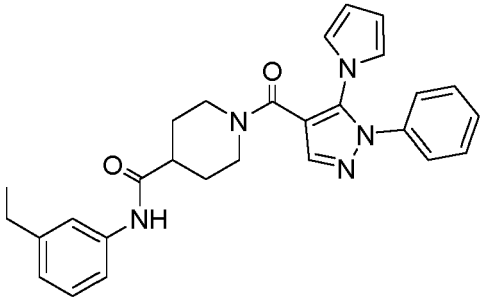
,



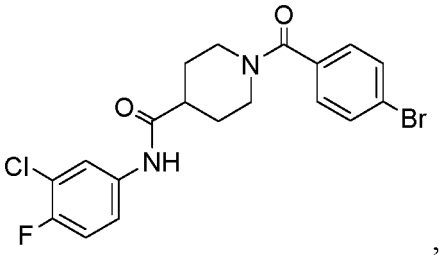
,



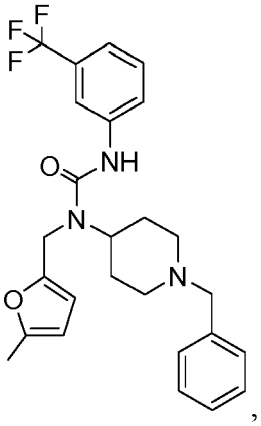
,



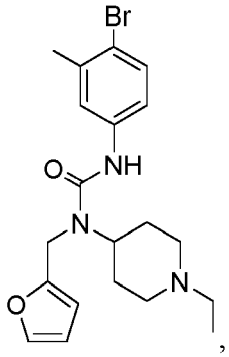
,



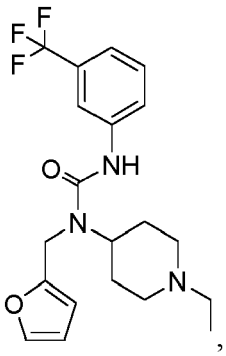
,



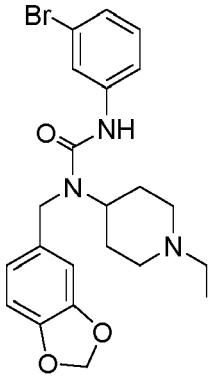
,



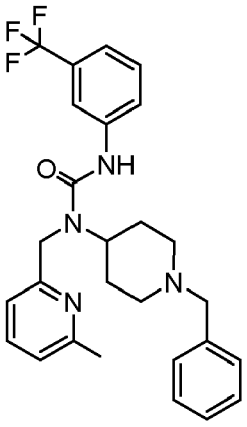
,



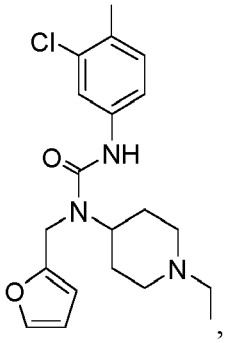
,



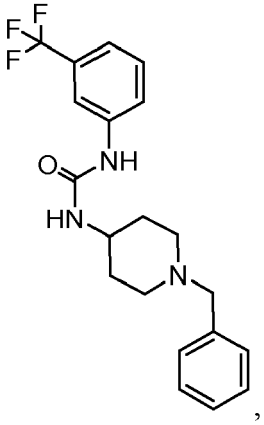
,



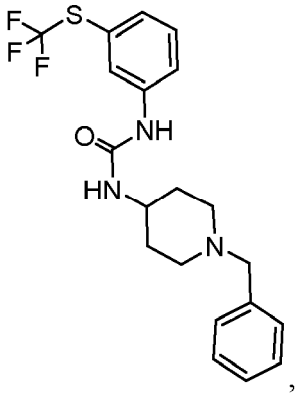
,



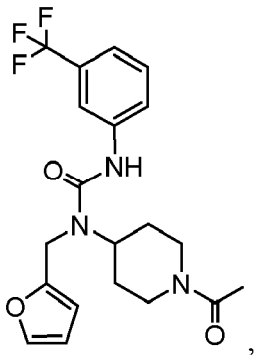
,

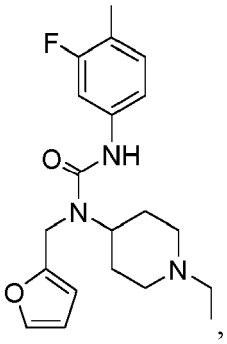


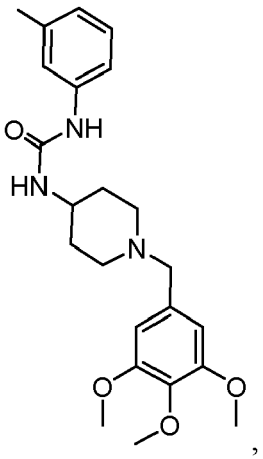
,

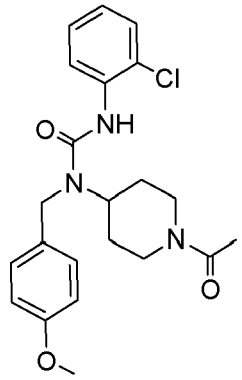


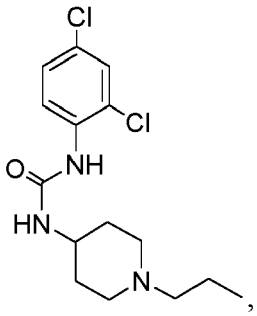
,

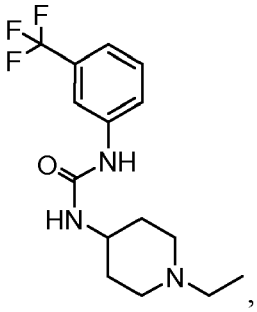

,

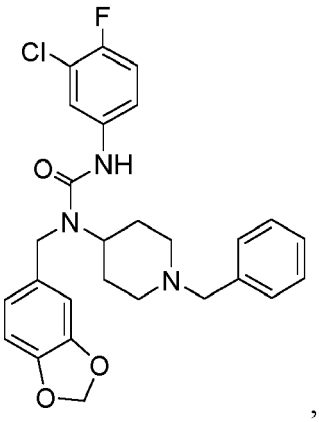

,

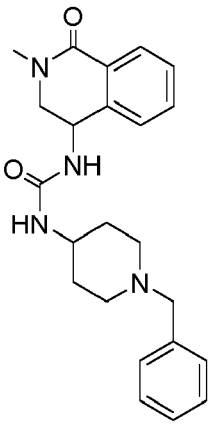

,

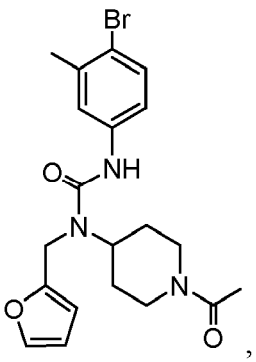

,

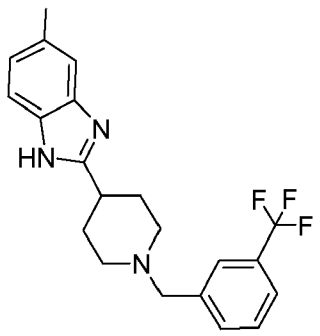

,

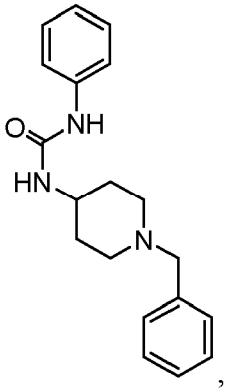

,

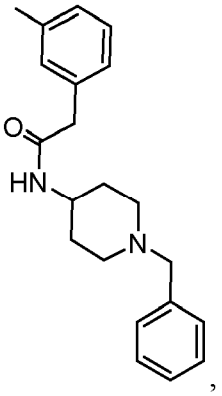

,

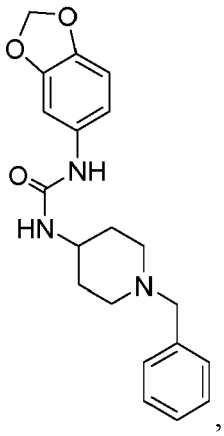
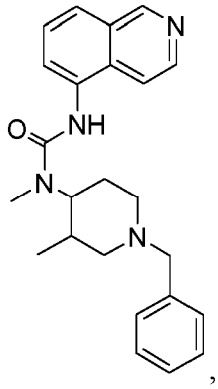
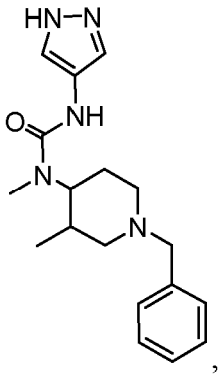
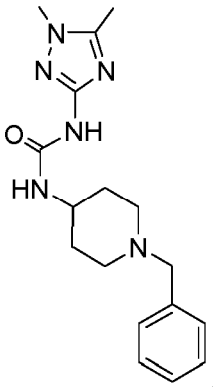
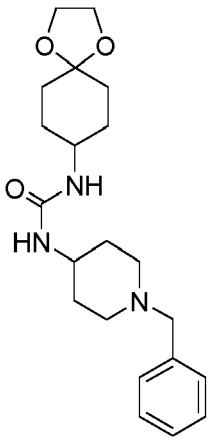
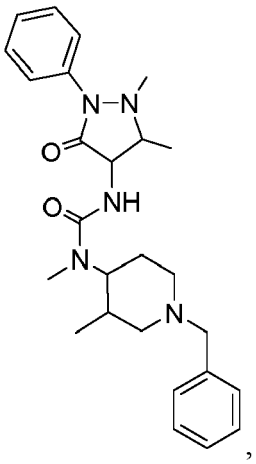
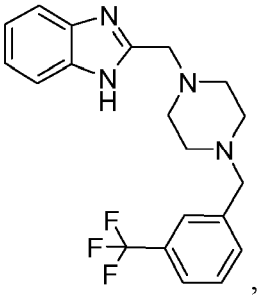
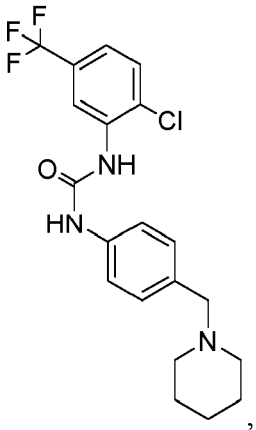
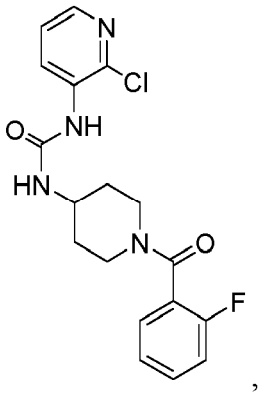
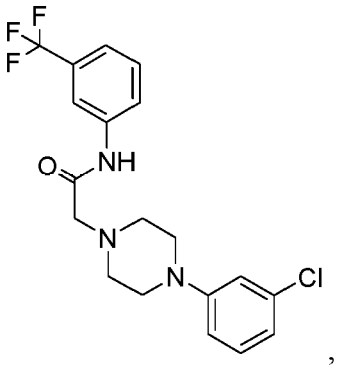
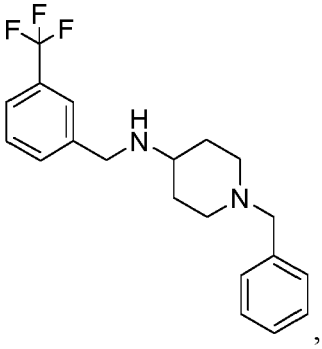
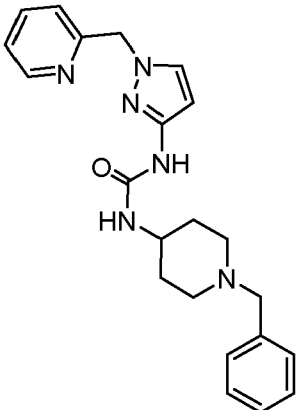

,

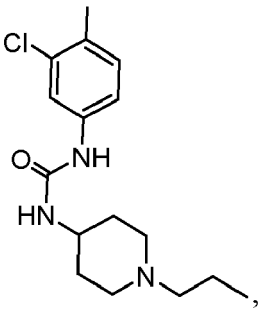

,

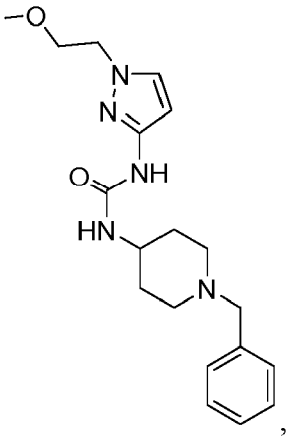

,

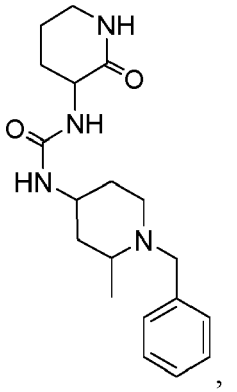

,

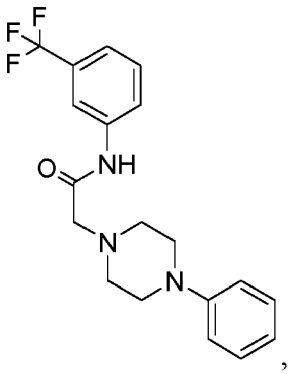

,

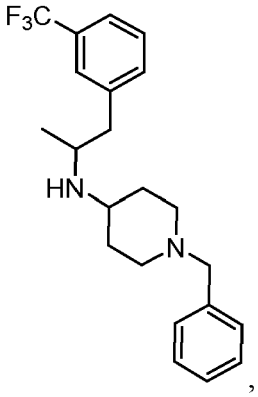

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


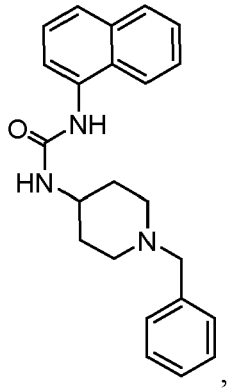


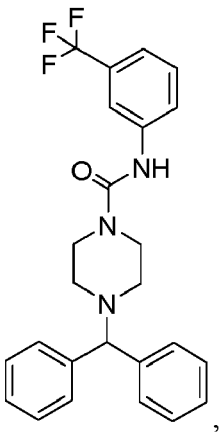


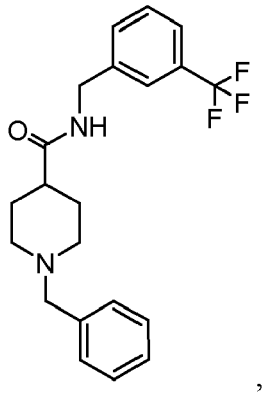


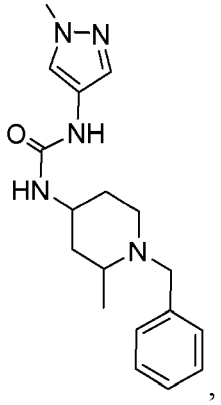


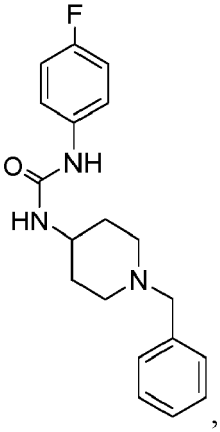


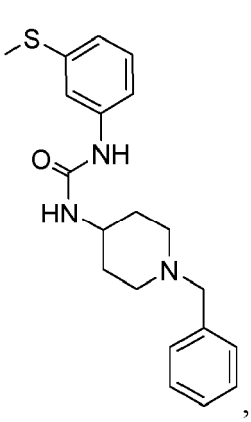


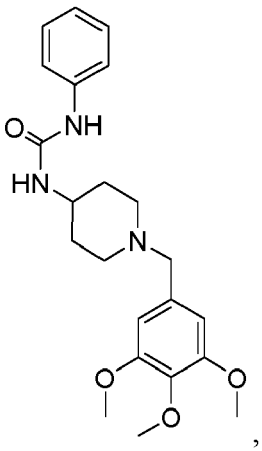


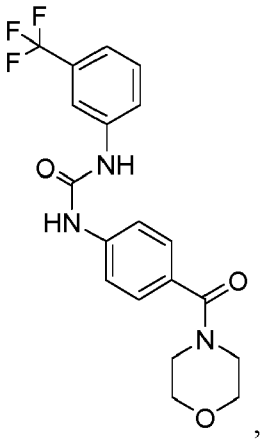
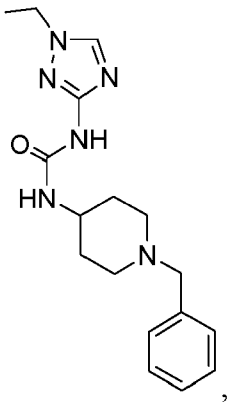
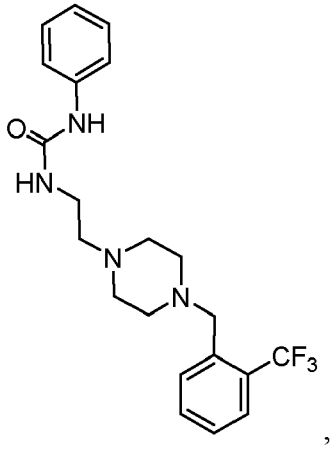
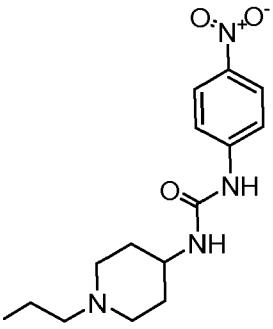
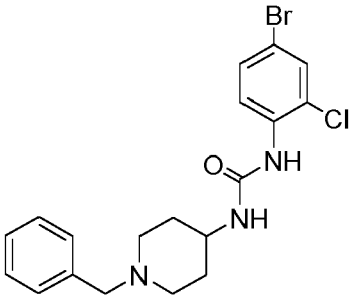
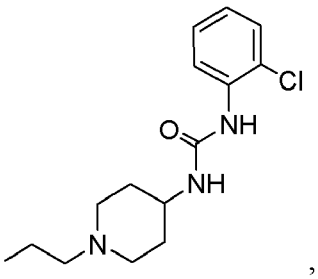
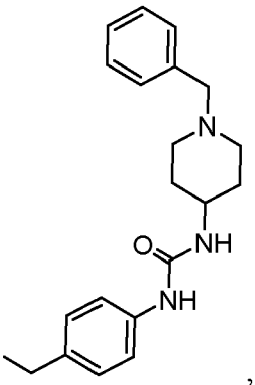
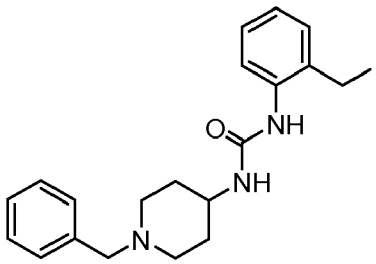
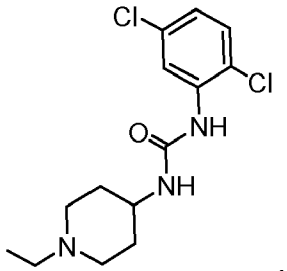
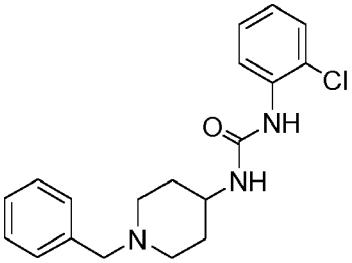
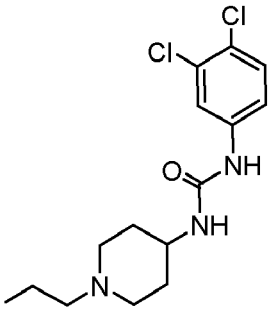
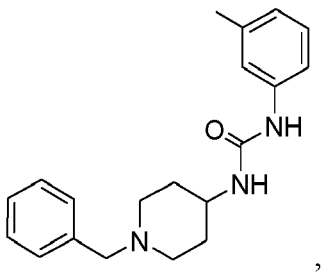
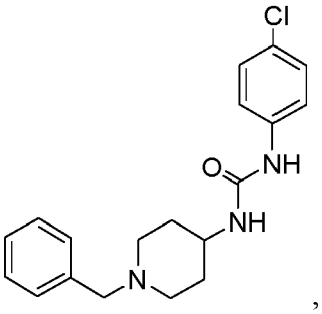
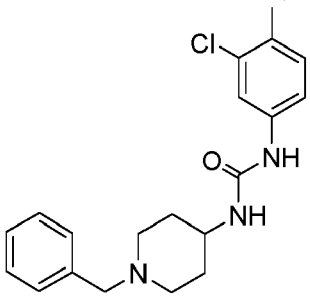
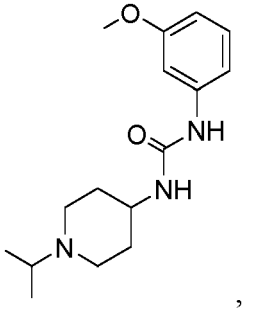


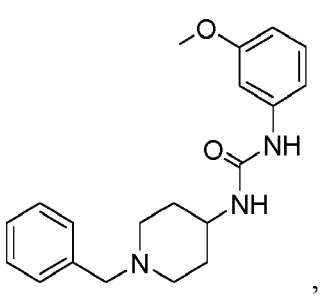
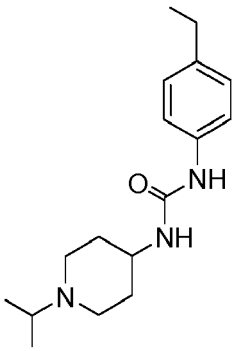
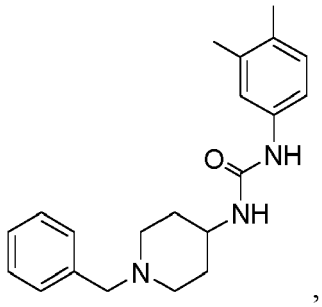
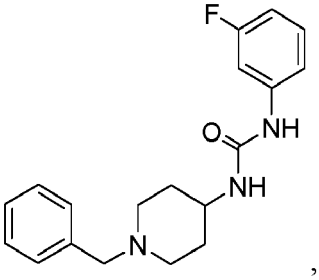
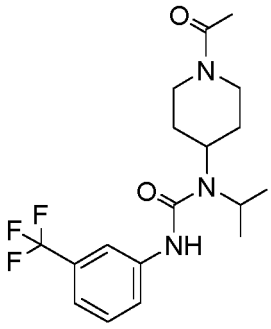
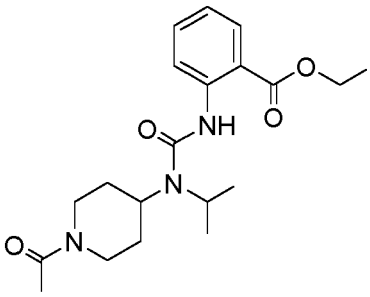
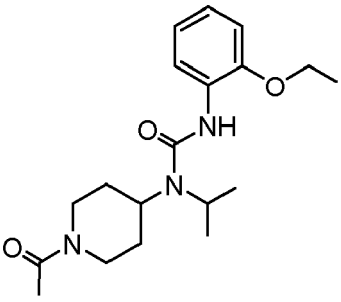
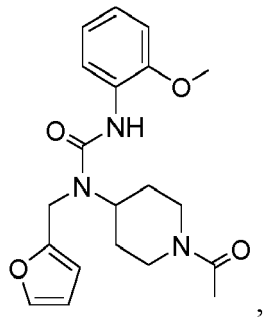
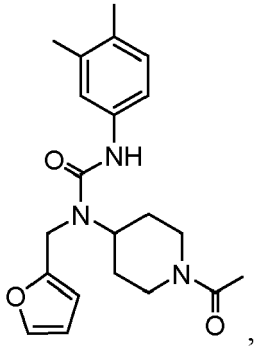
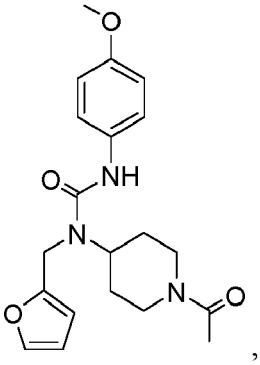
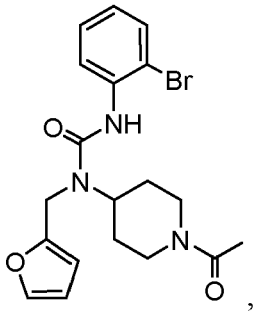
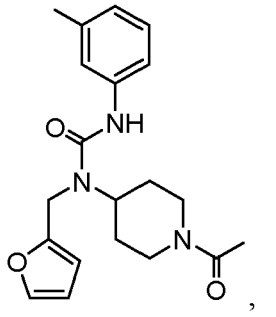


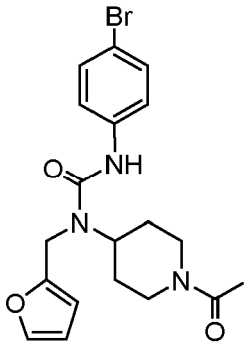
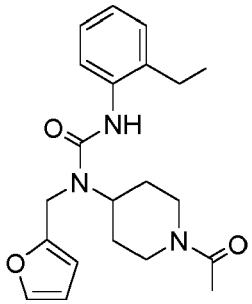
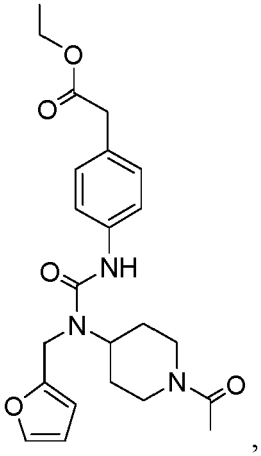
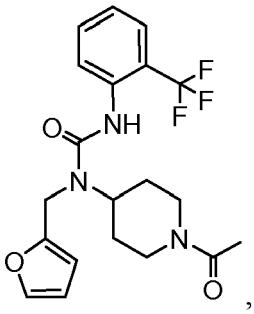
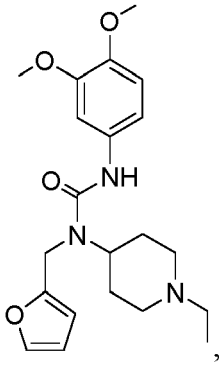
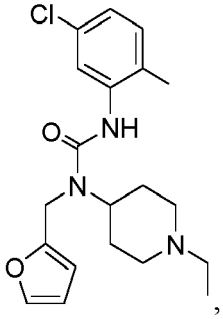
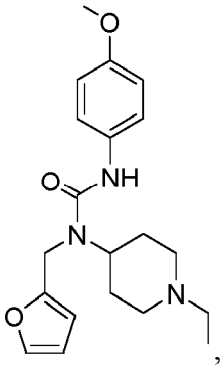
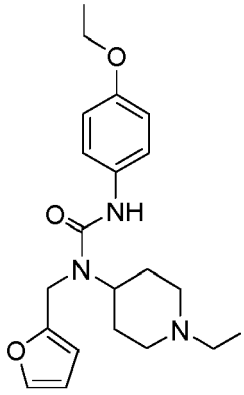
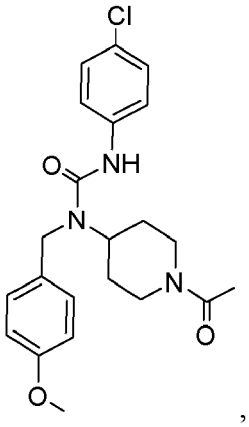
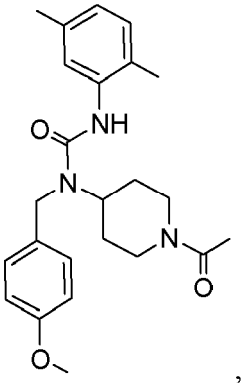
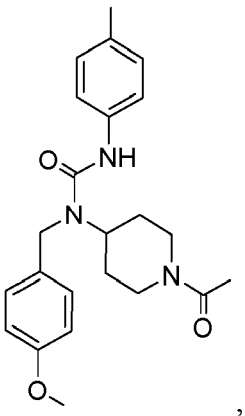
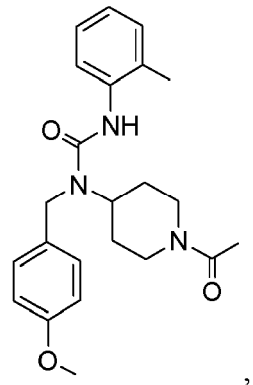


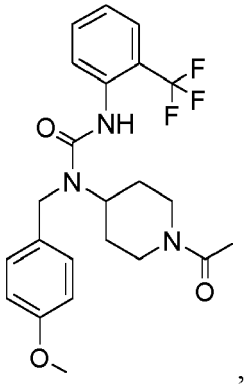
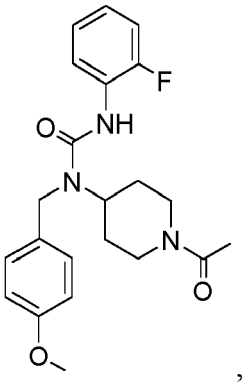
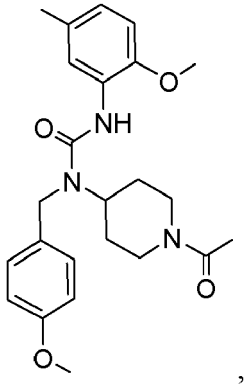
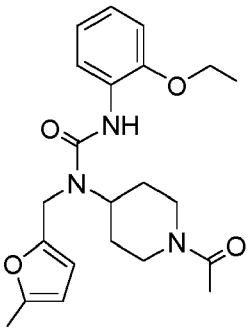
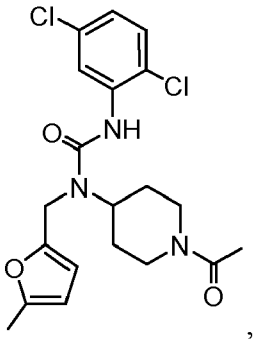
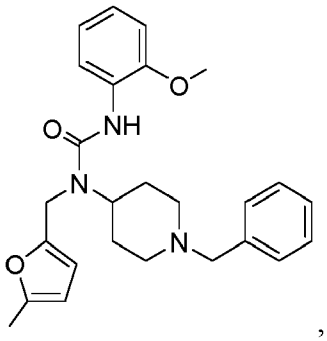
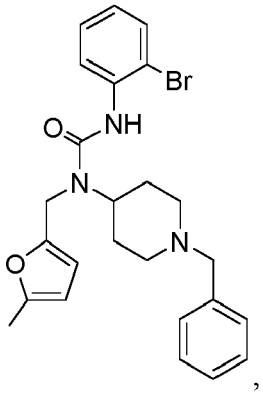
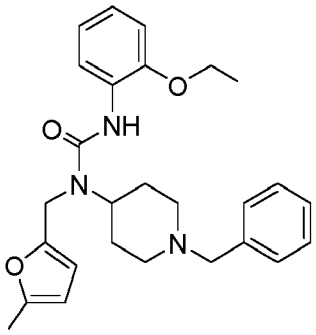
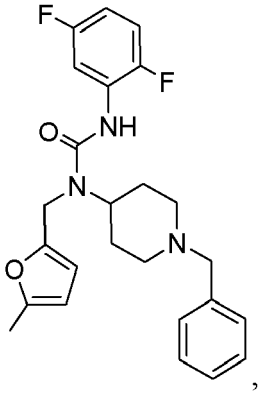
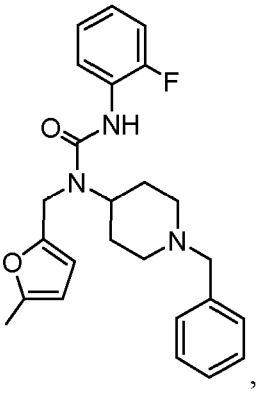
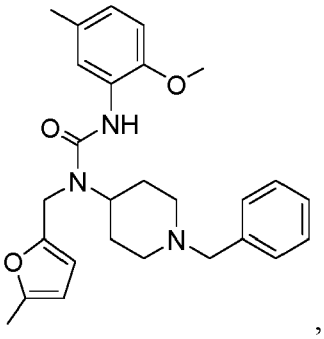
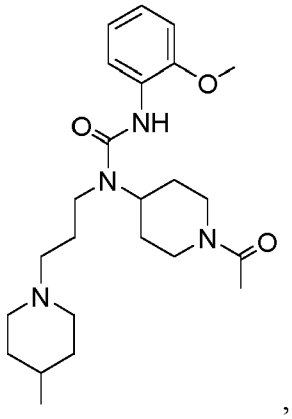


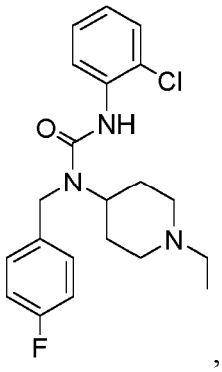
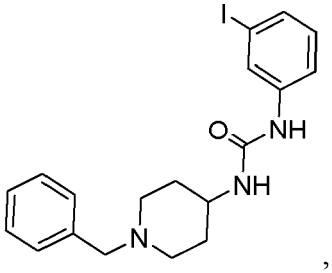
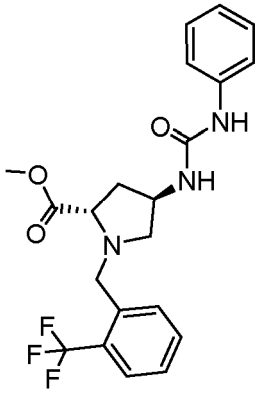
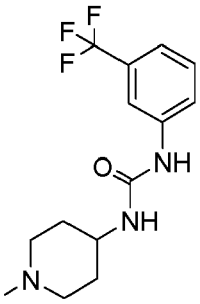
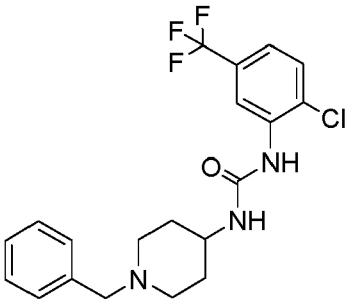
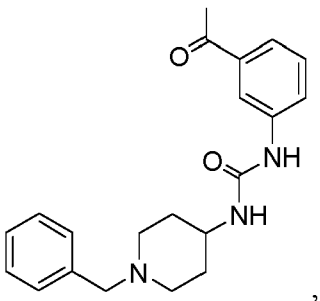
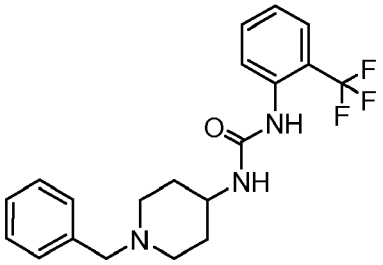
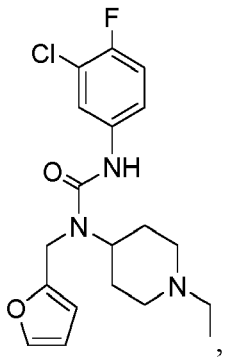
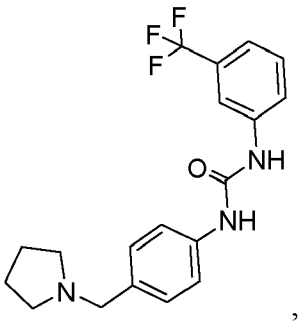
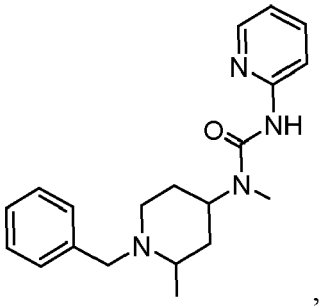
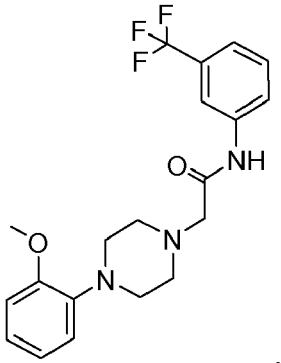
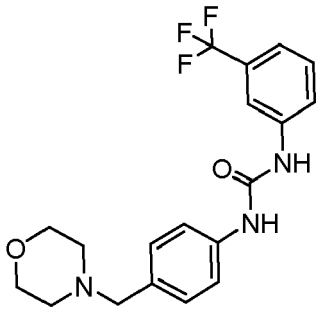
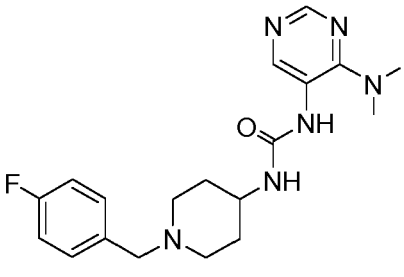
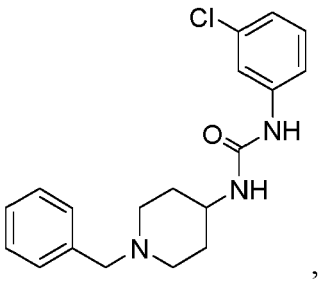
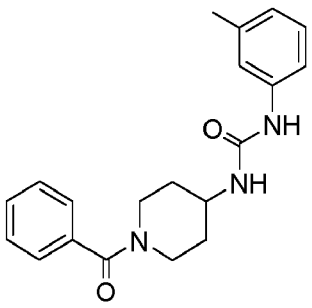


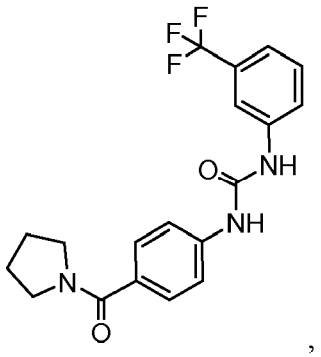
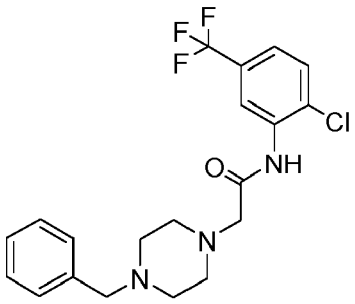
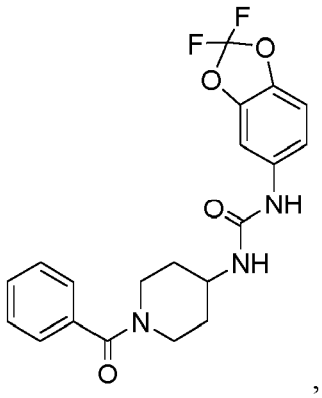
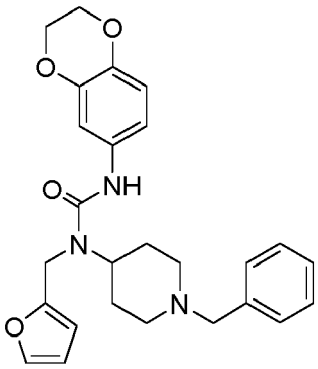
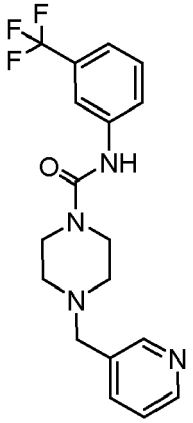
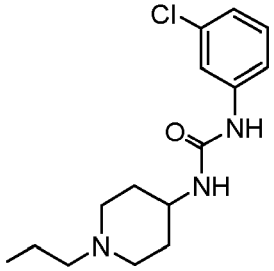
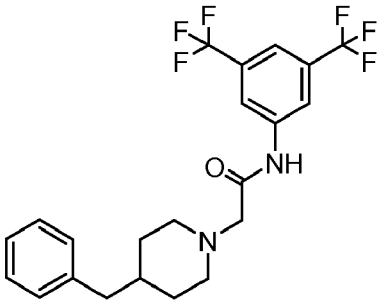
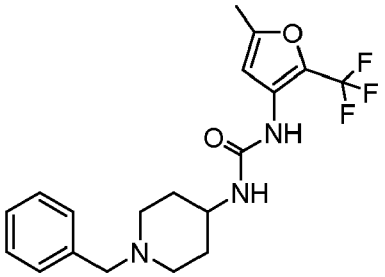
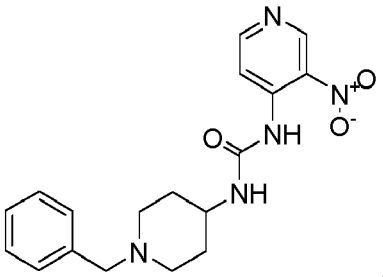
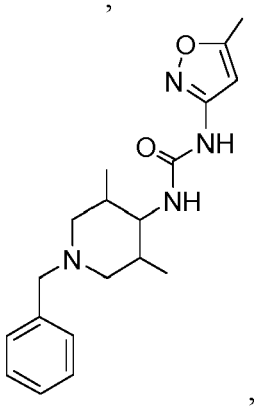
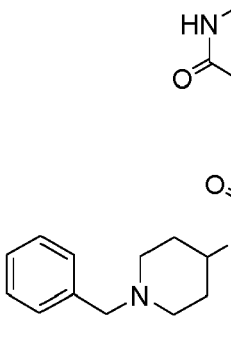

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

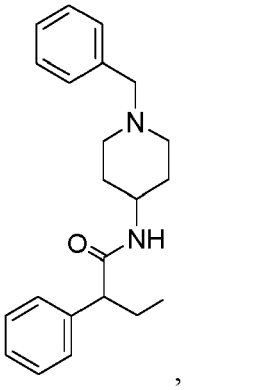

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

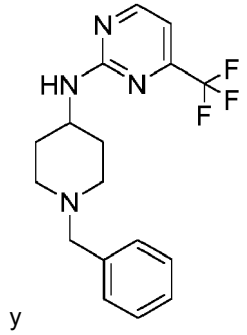

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

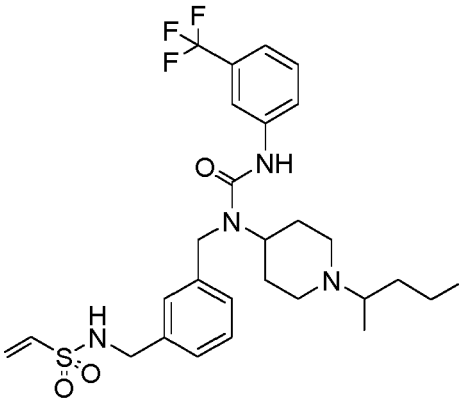

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

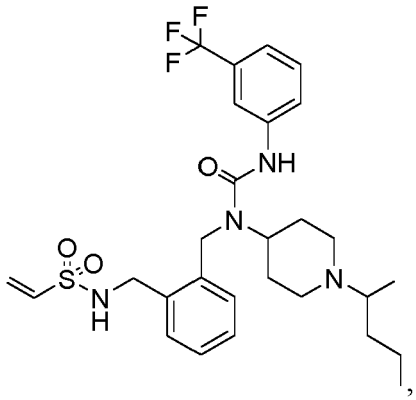


y .

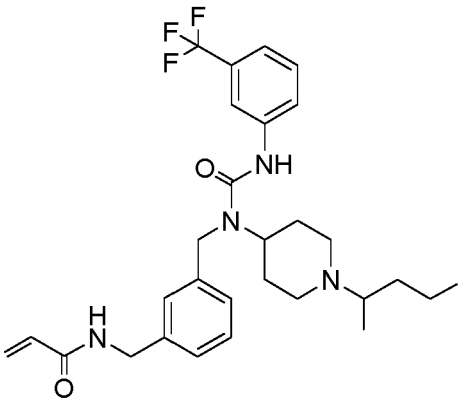
Un compuesto puede seleccionarse de:



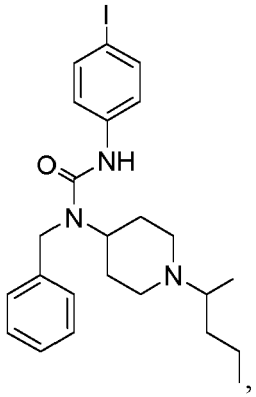
,



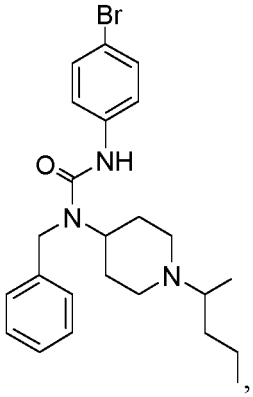
,



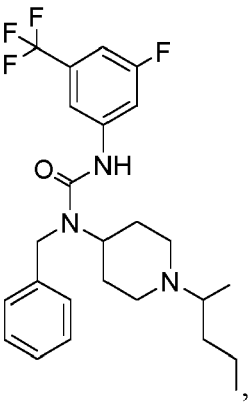
,



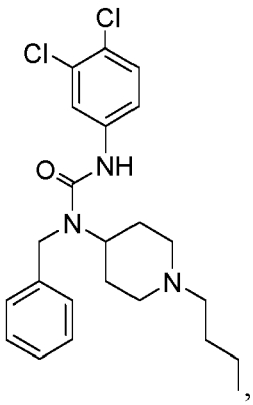
,



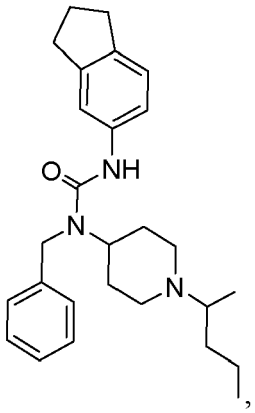
,



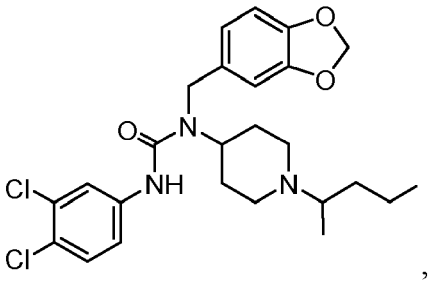
,



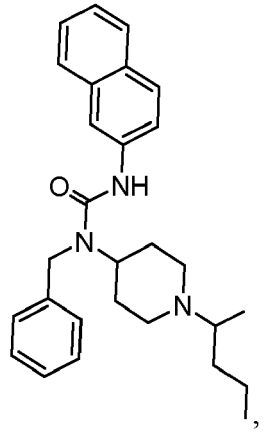
,



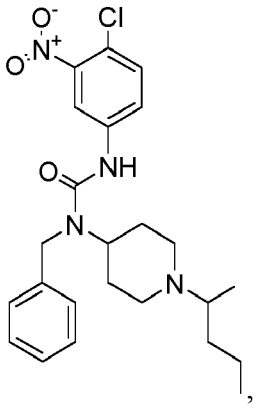
,



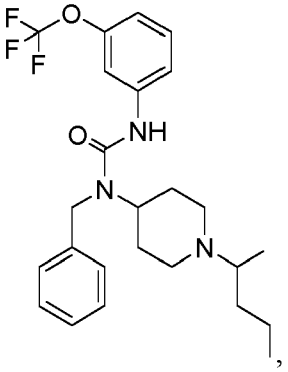
,



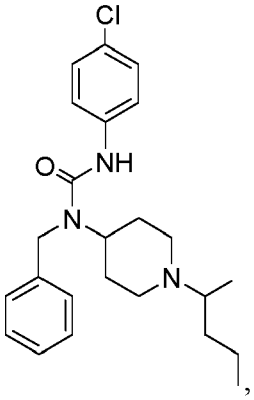
,



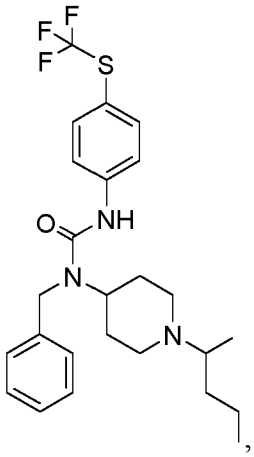
,



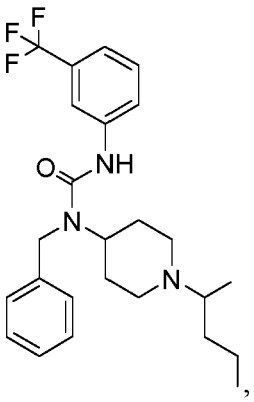
,



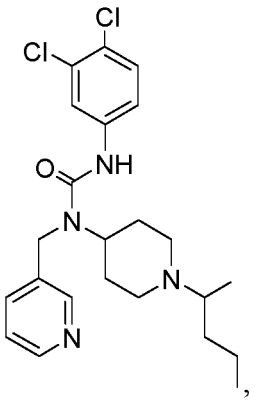
,



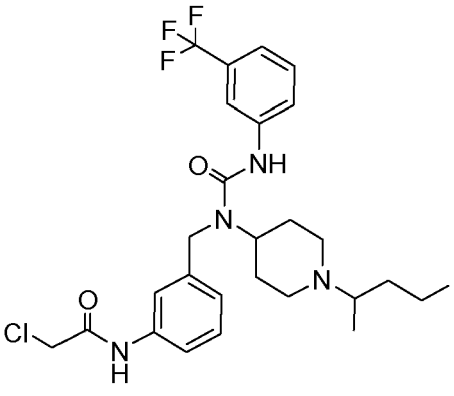
,



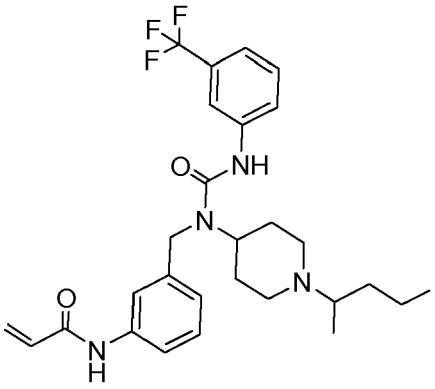
,

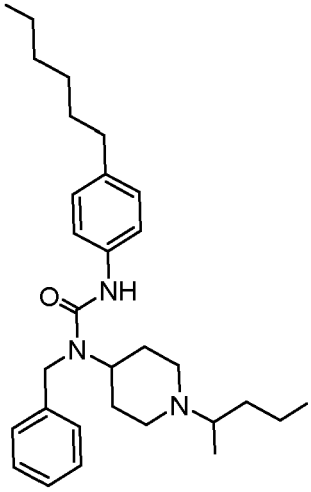


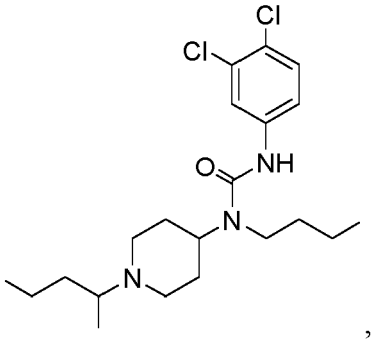
,

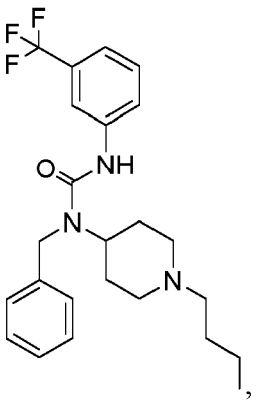


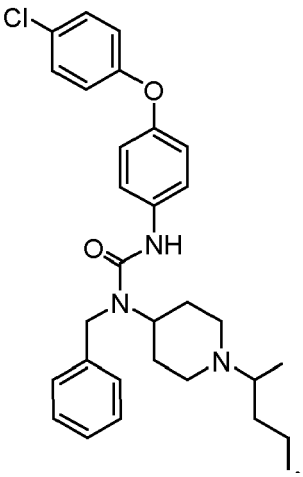
,

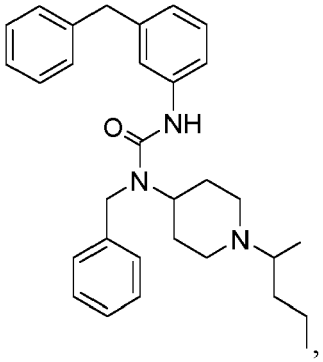


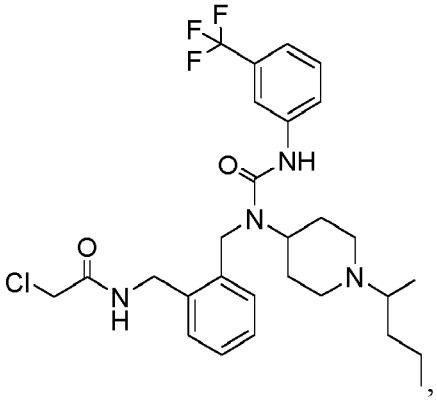


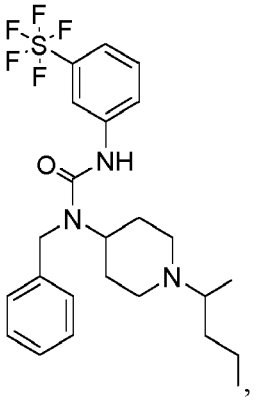


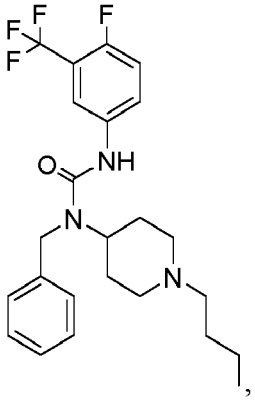


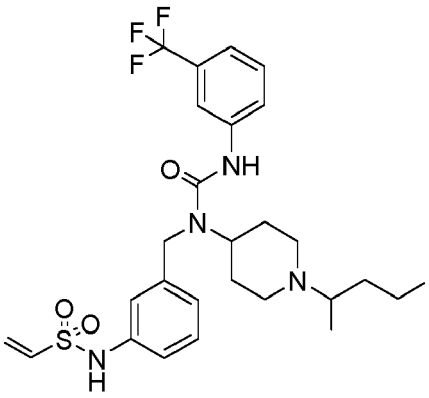
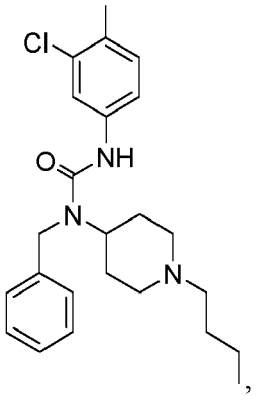
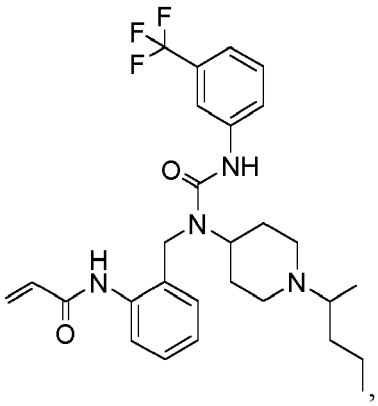
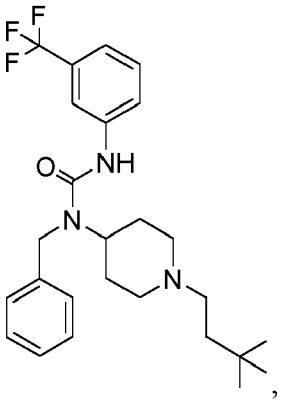
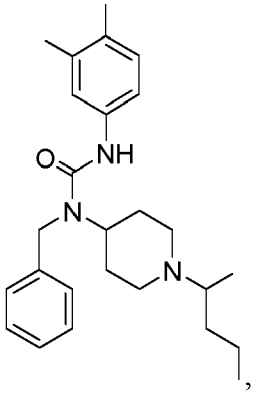
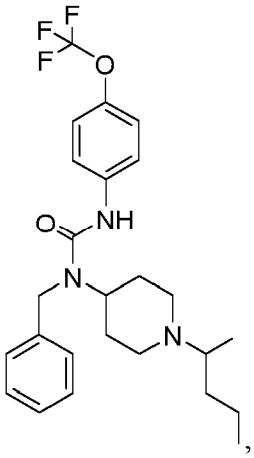
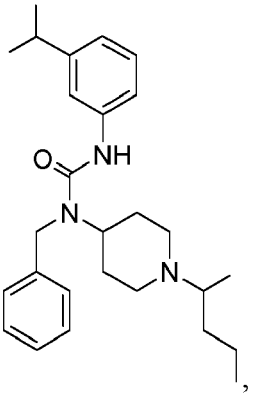
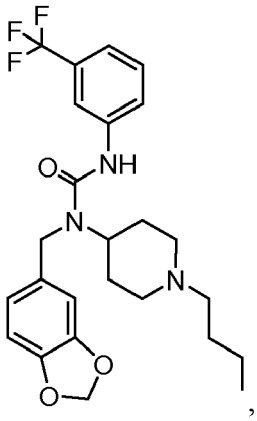
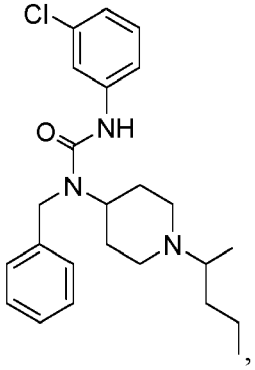
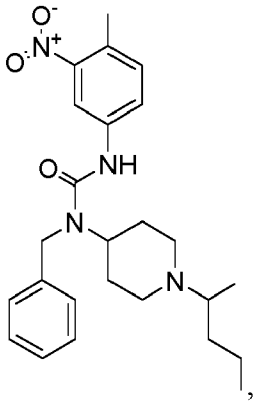
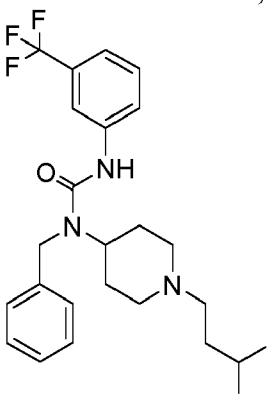








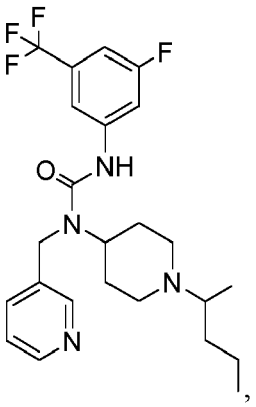



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

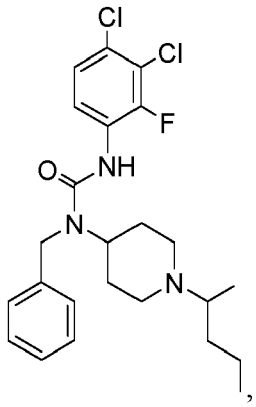
,

,

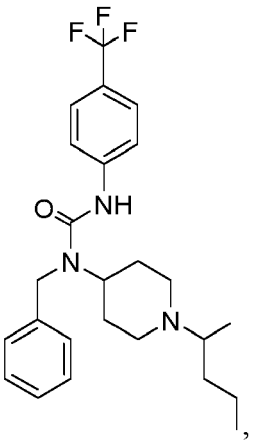
,



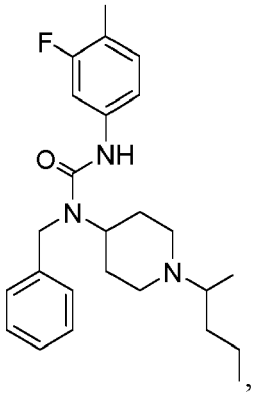
,



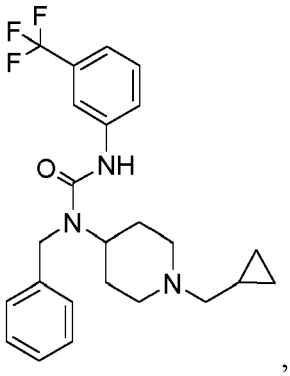
,



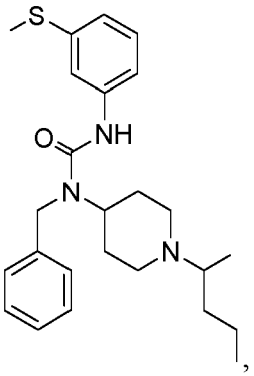
,



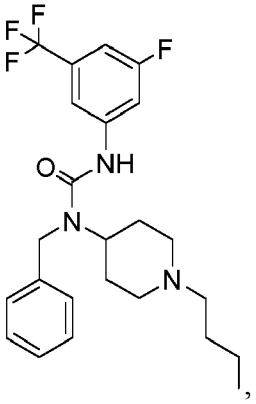
,



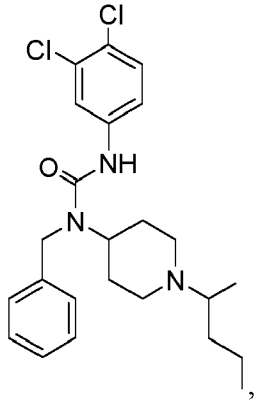
,



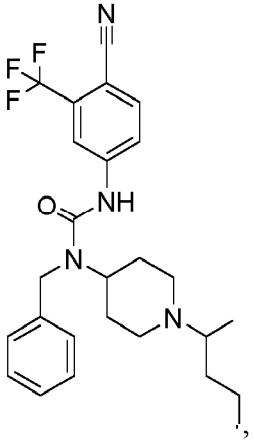
,



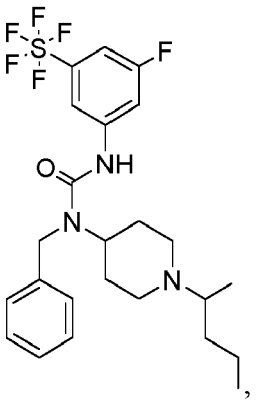
,



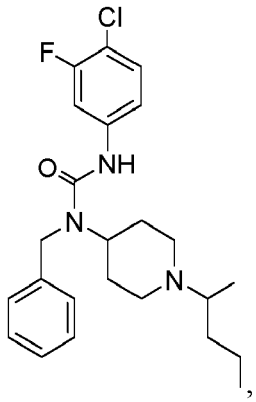
,



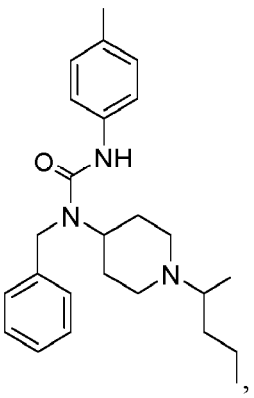
,



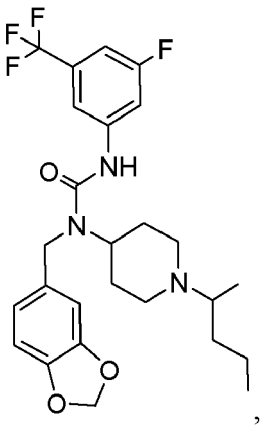
,



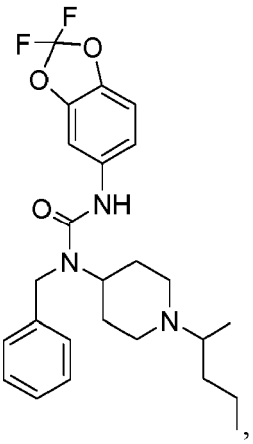
,



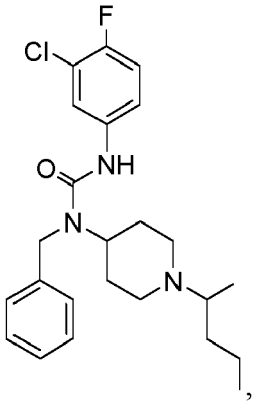
,



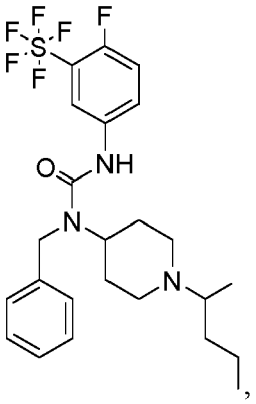
,



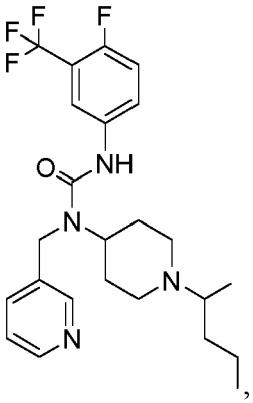
,



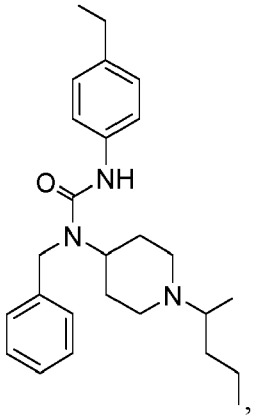
,



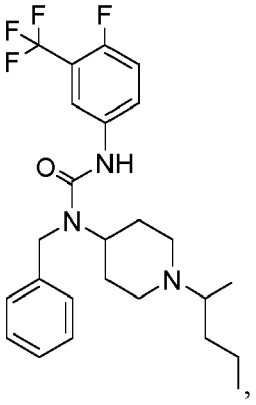
,



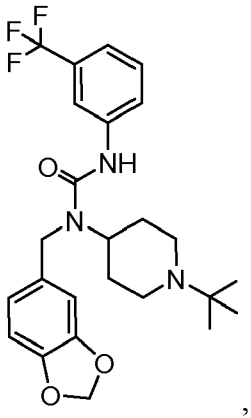
,



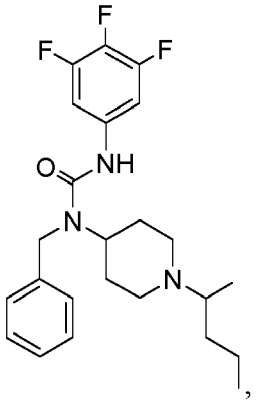
,



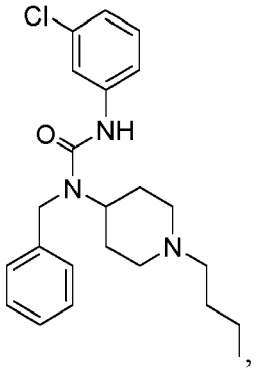
,



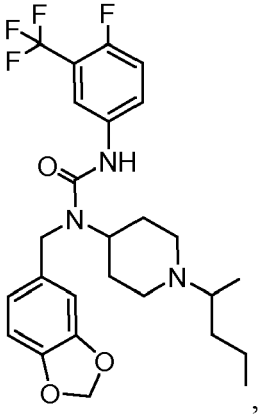
,



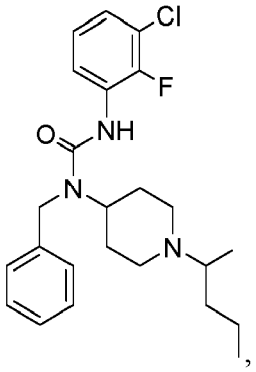
,



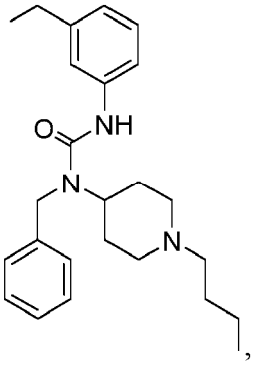
,



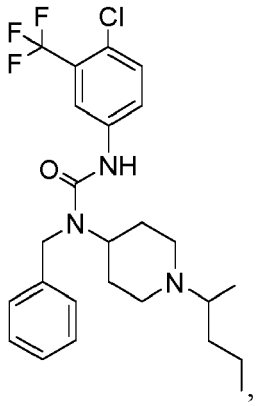
,



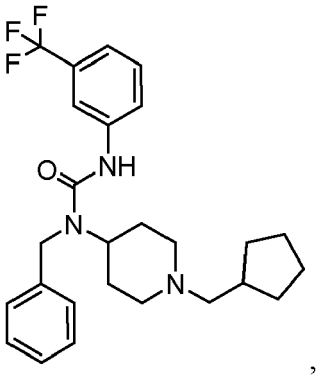
,



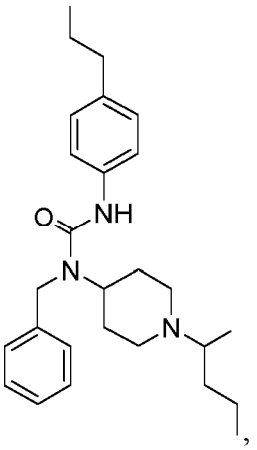
,



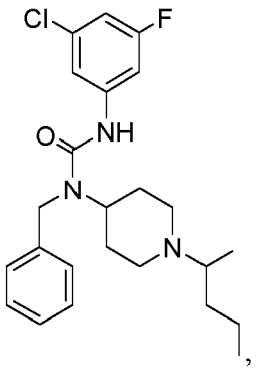
,



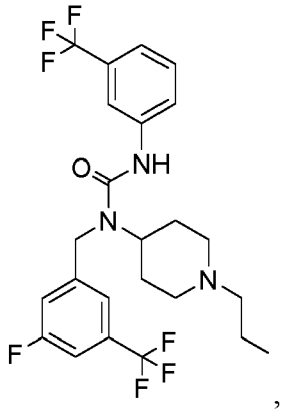
,



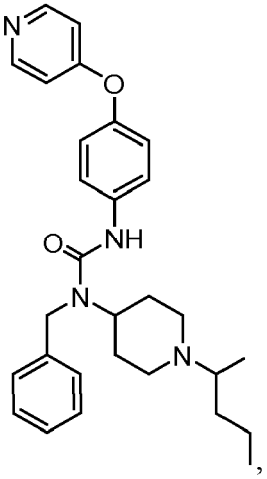
,



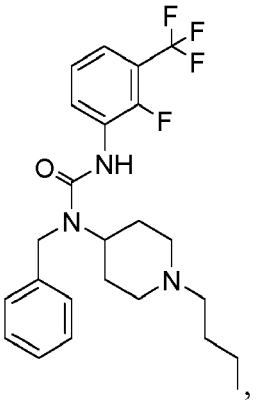
,



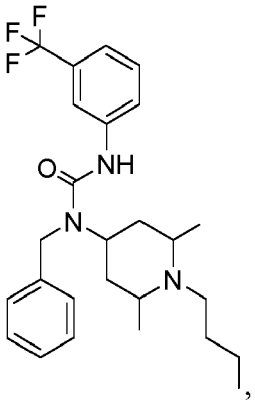
,



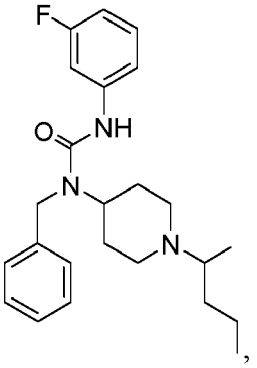
,



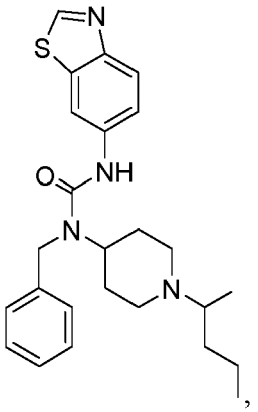
,



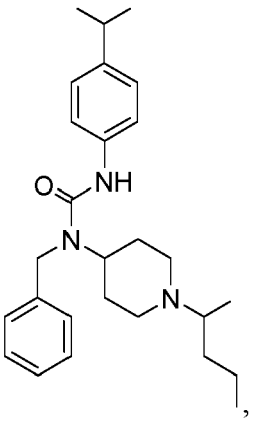
,



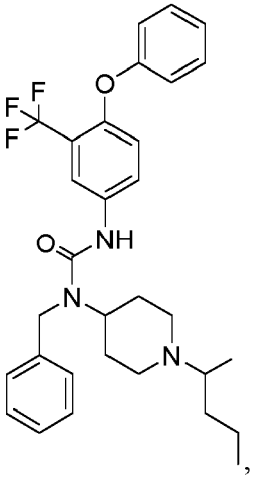
,



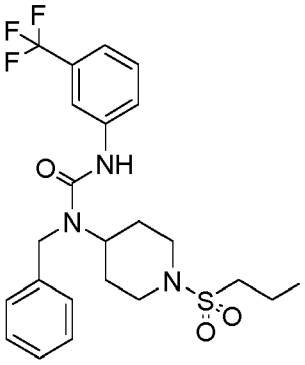
,



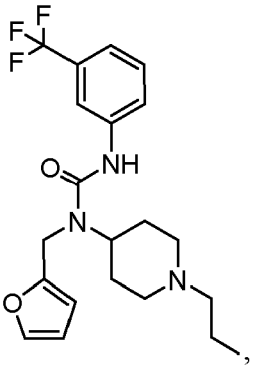
,



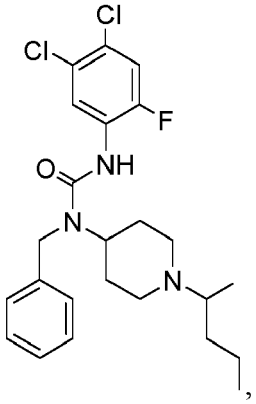
,



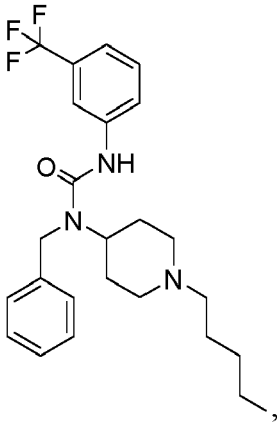
,



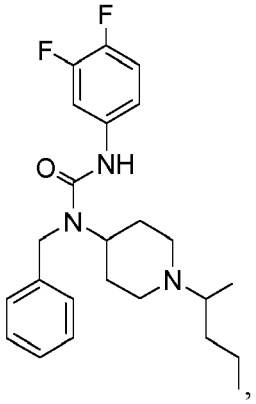
,



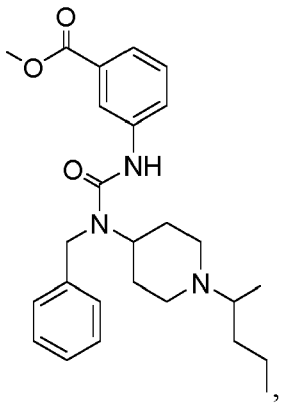
,



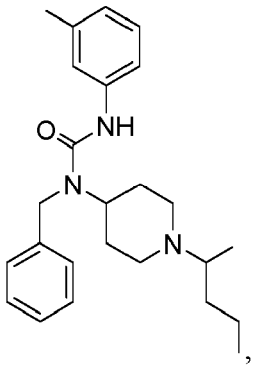
,



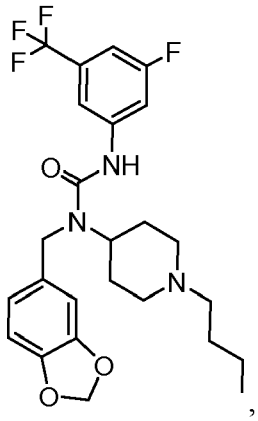
,



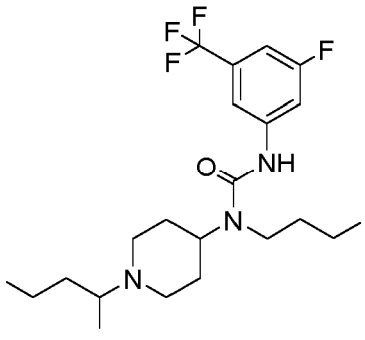
,



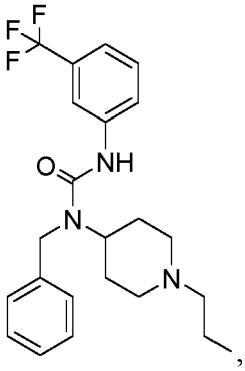
,



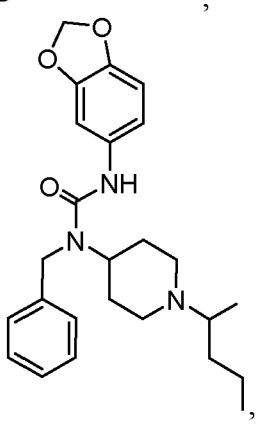
,



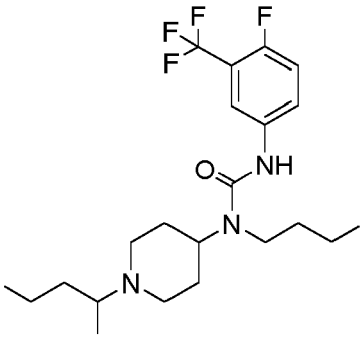
,



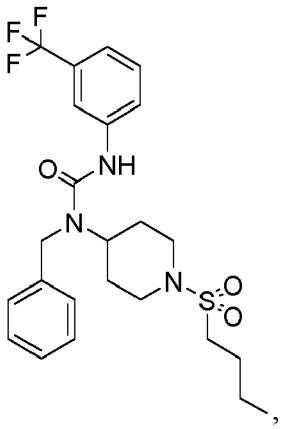
,



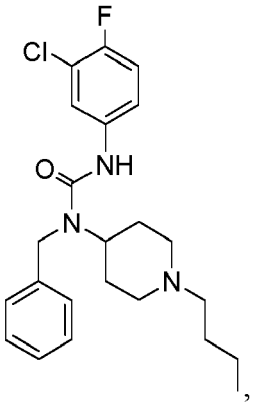
,



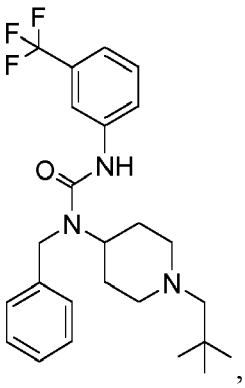
,



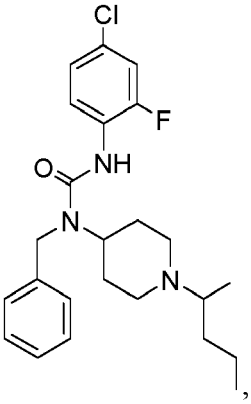
,



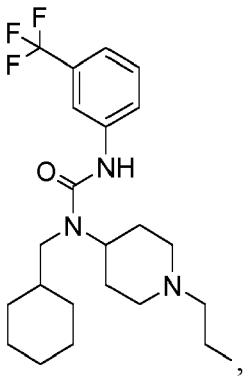
,



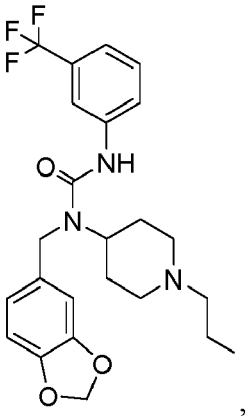
,



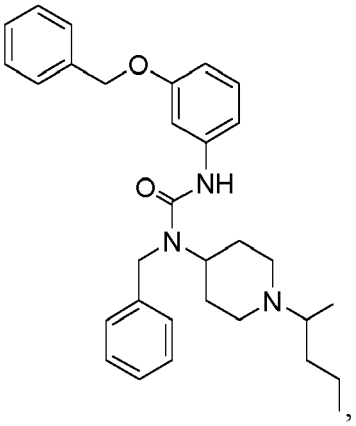
,



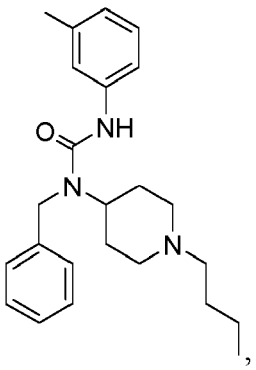
,



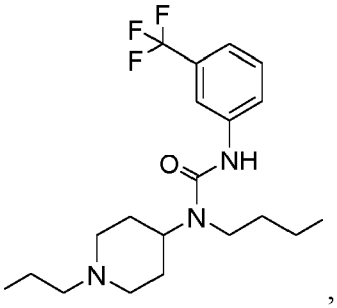
,



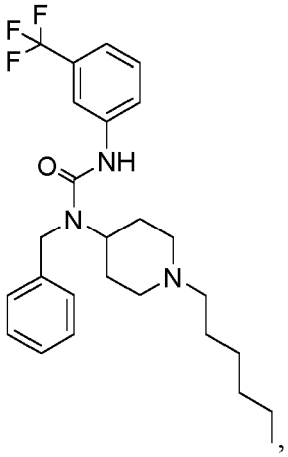
,



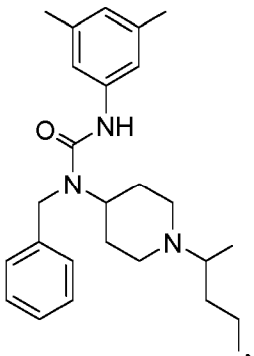
,



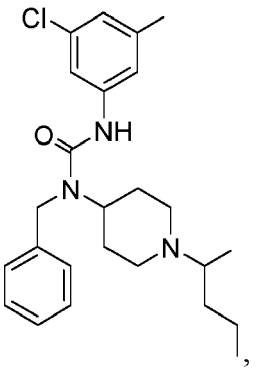
,



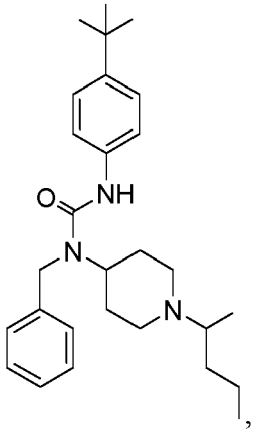
,



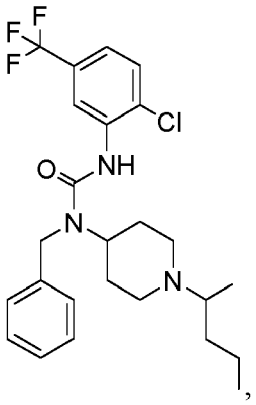
,



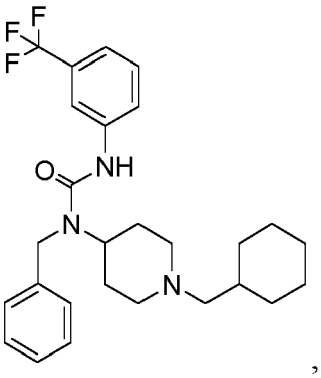
,



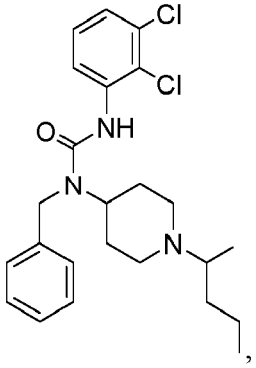
,



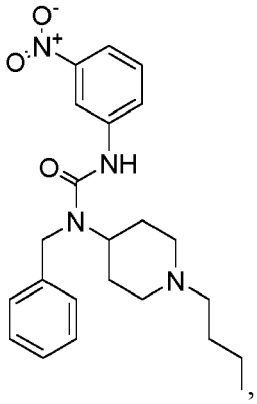
,



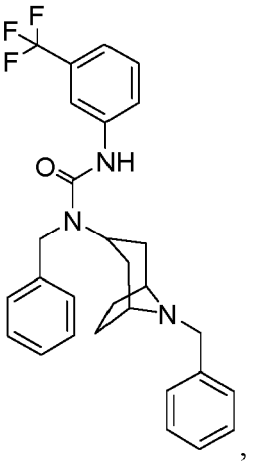
,



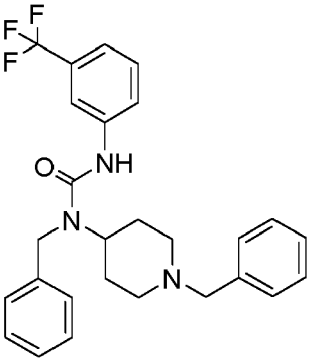
,



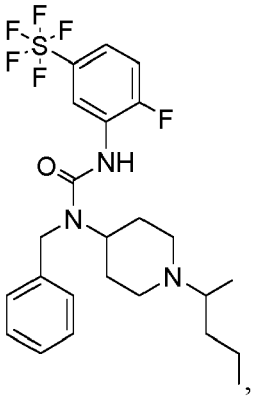
,



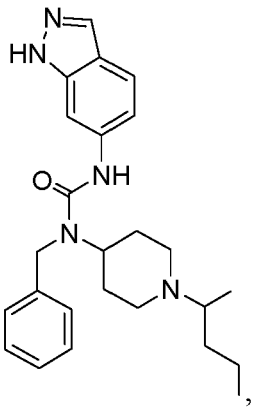
,



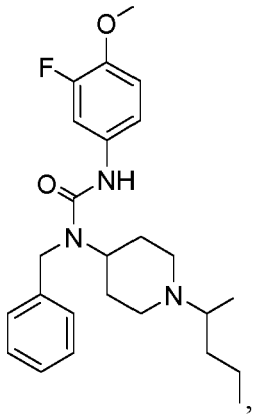
,



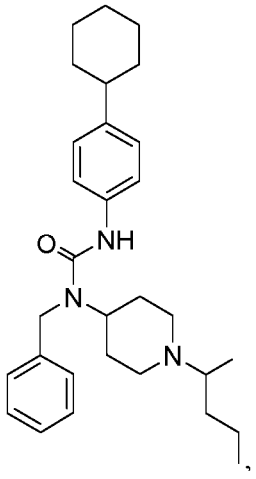
,



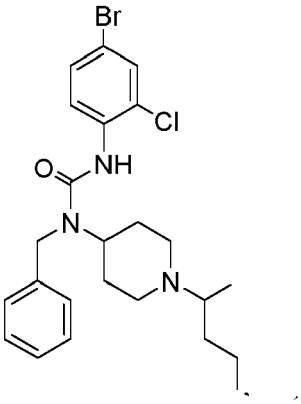
,

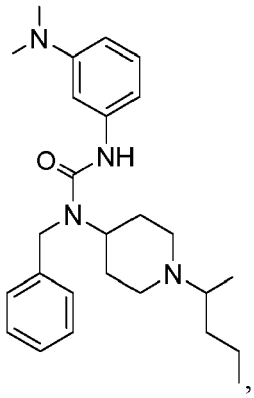


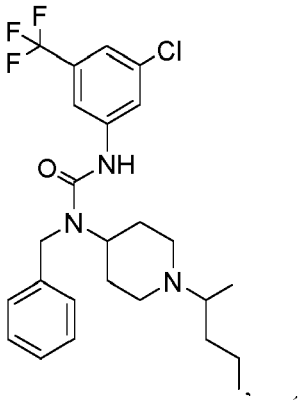
,

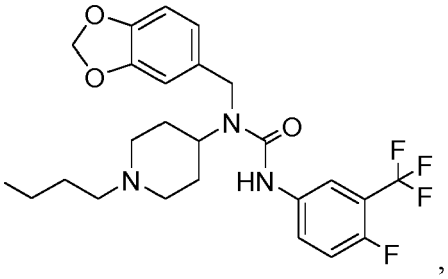


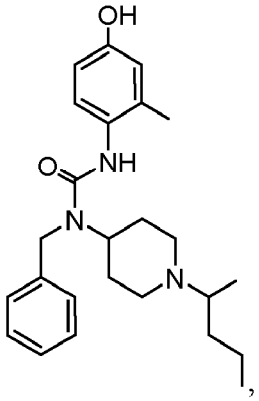
,

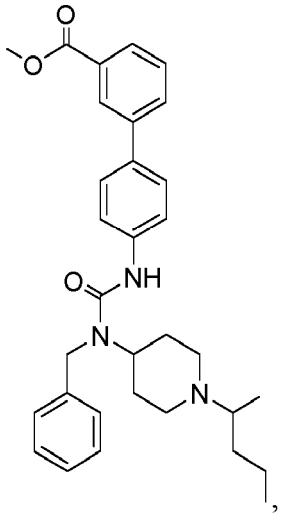


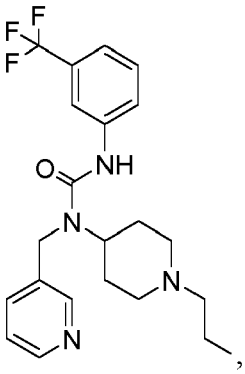


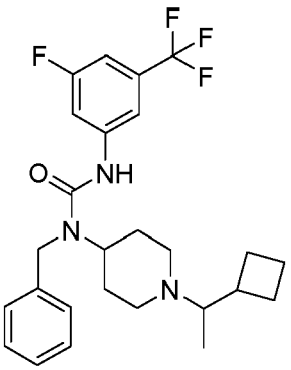


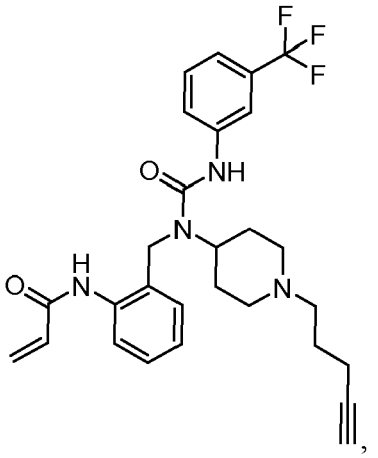


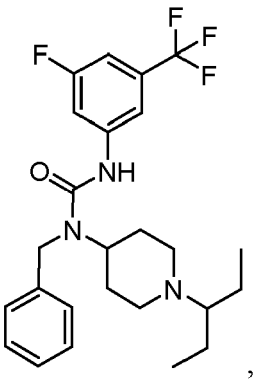
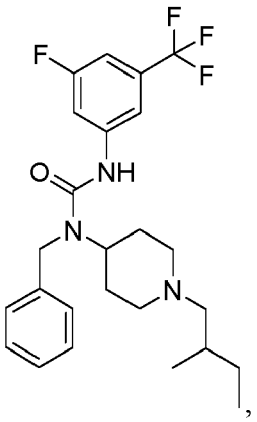
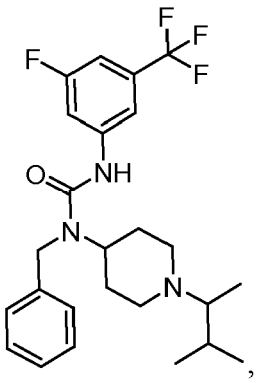
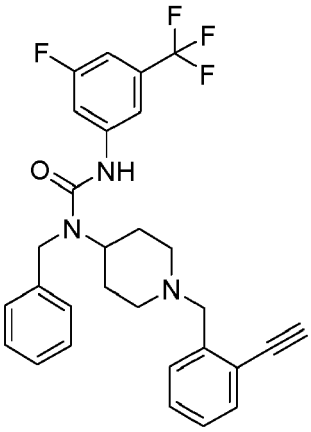
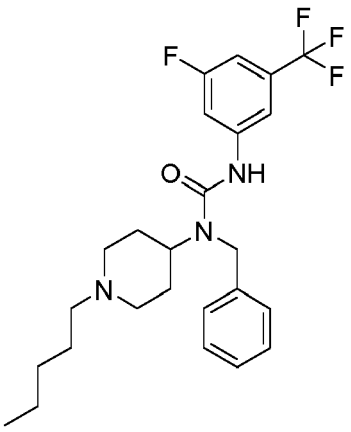
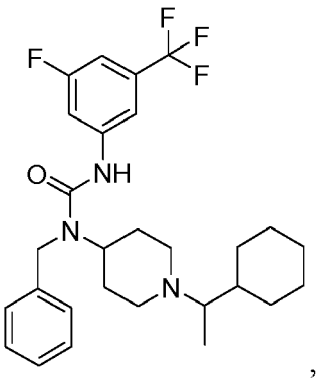
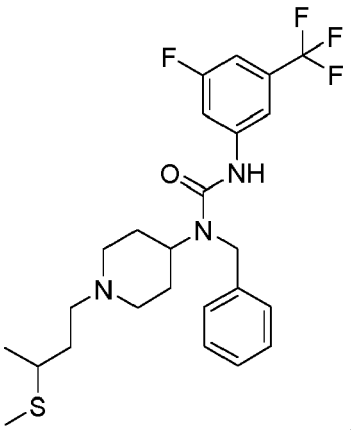
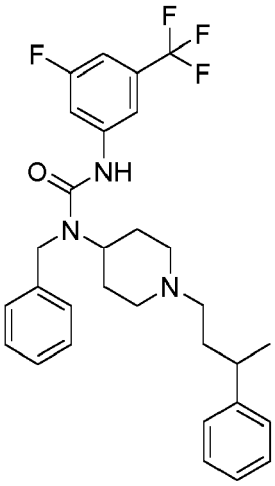
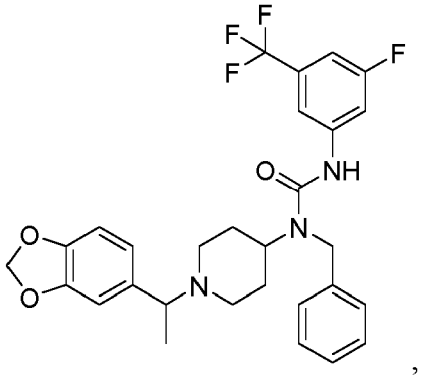
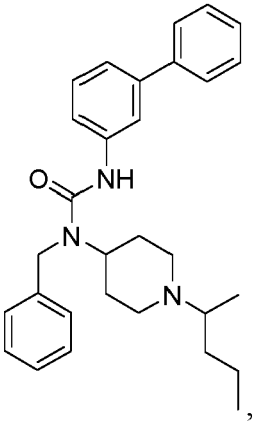
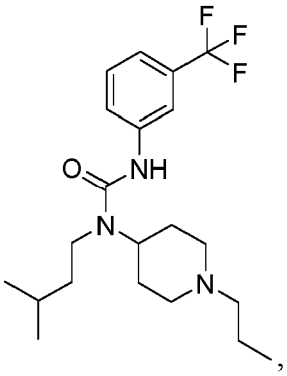
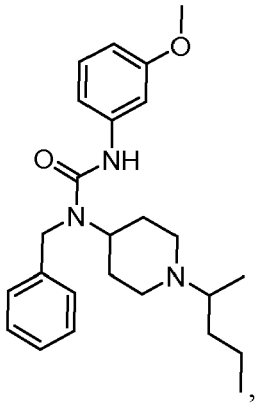


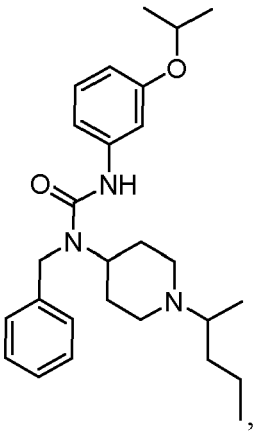




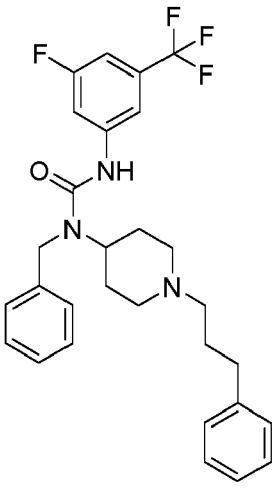




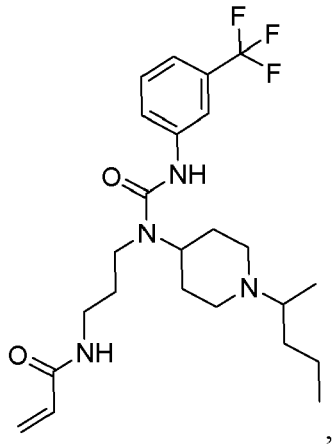

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



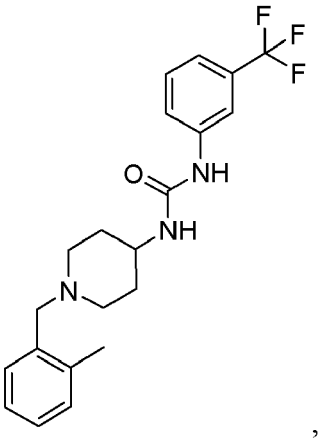
,



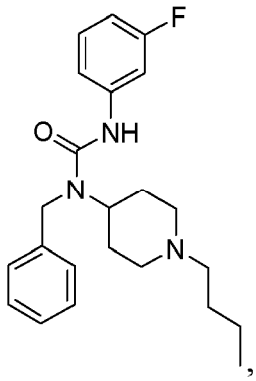
,



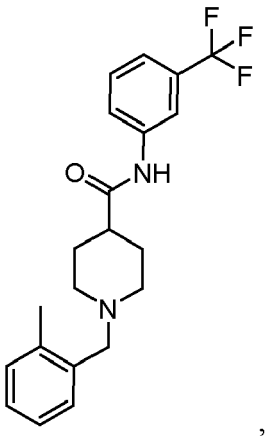
,



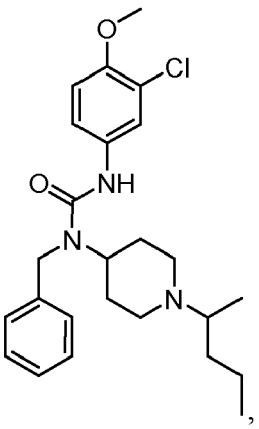
,



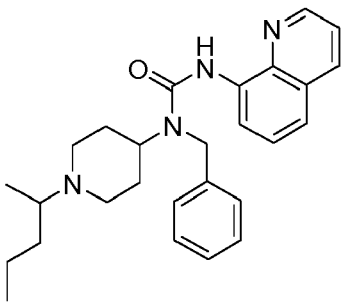
,



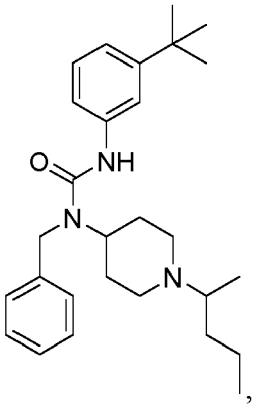
,



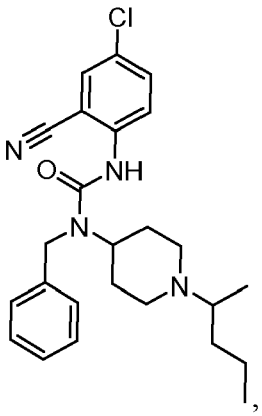
,



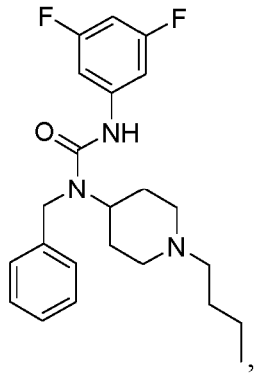
,



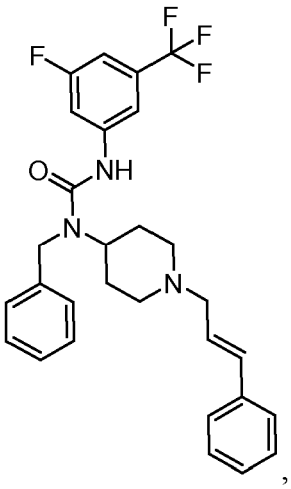
,



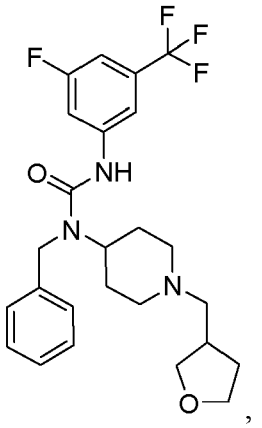
,



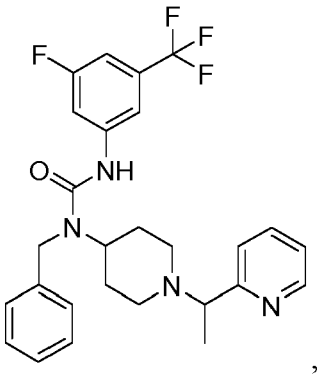
,



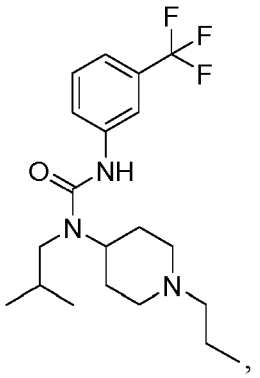
,



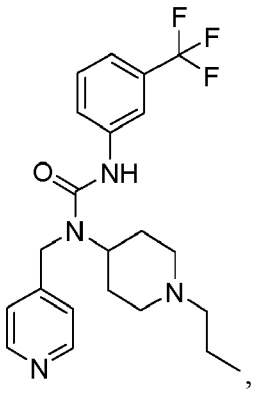
,



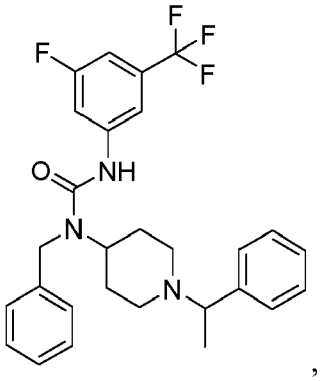
,



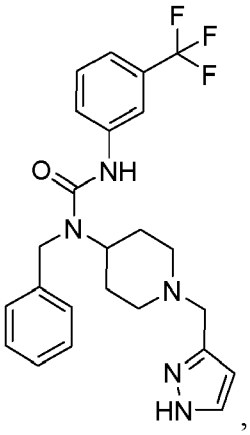
,



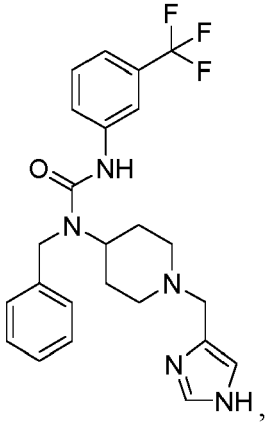
,



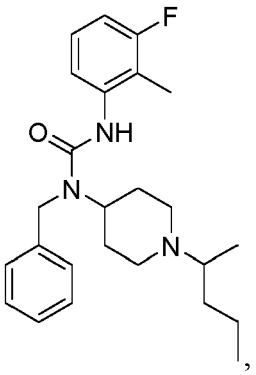
,



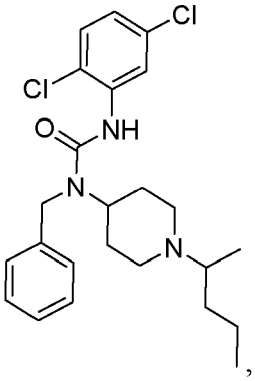
,



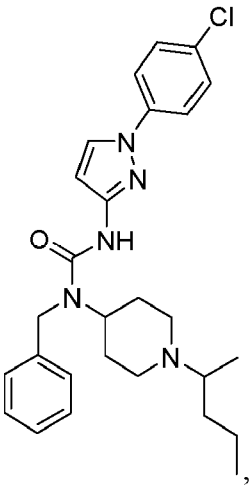
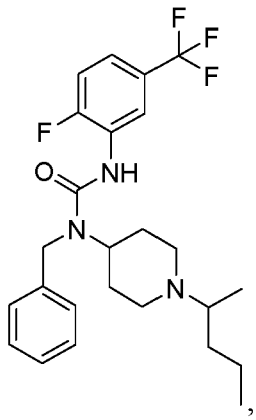
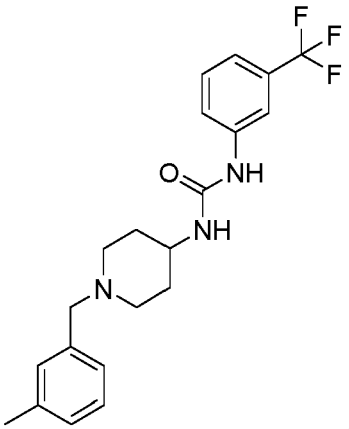
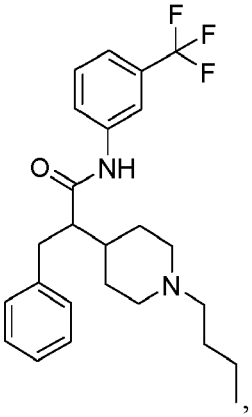
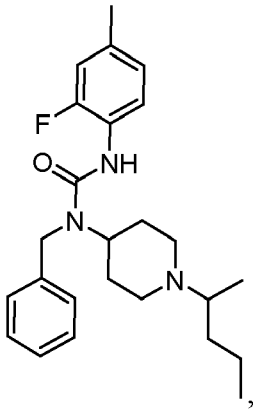
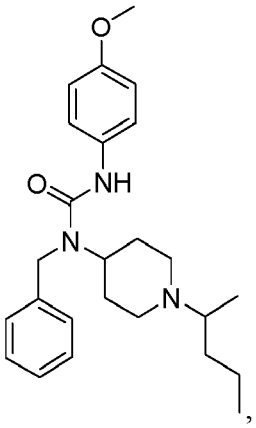
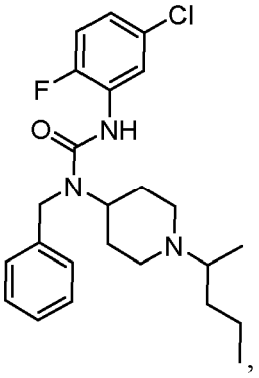
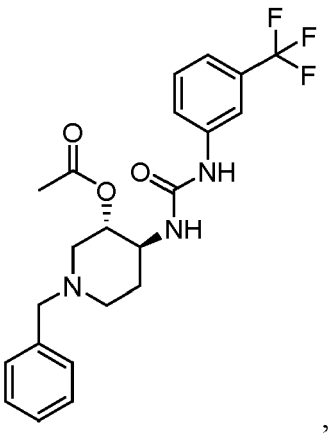
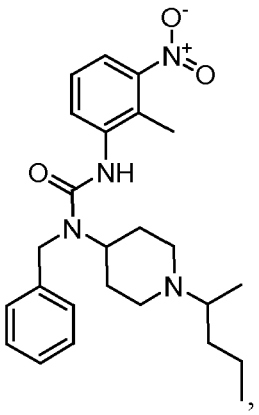
,

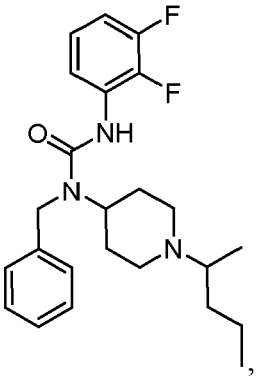


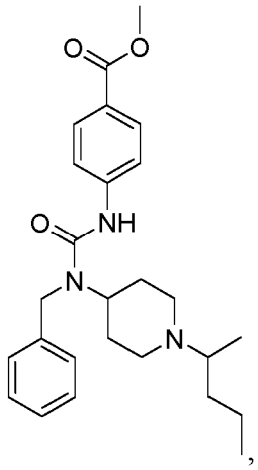
,

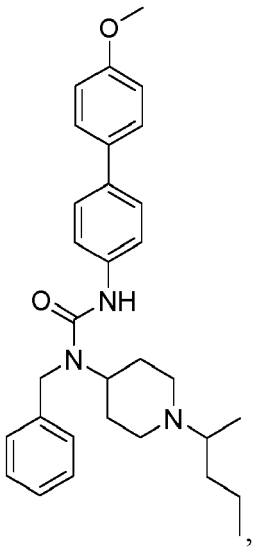


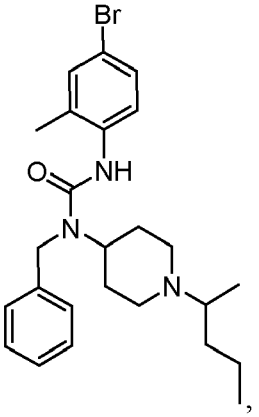
,

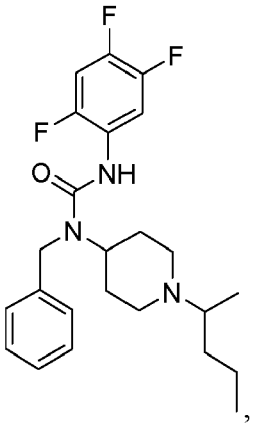

,

,

,

,

,

,

,

,

,

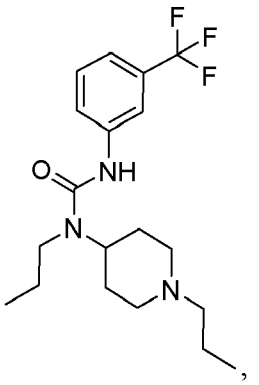


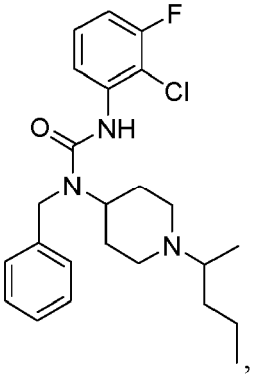


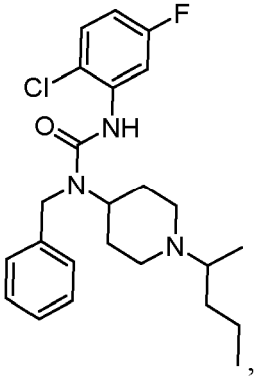


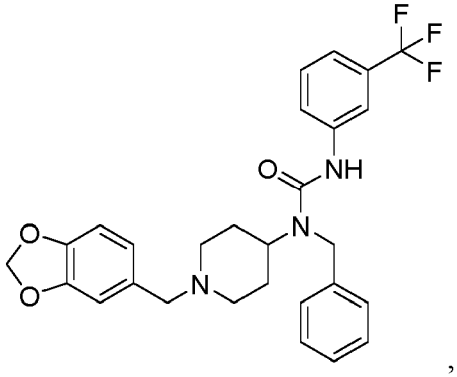


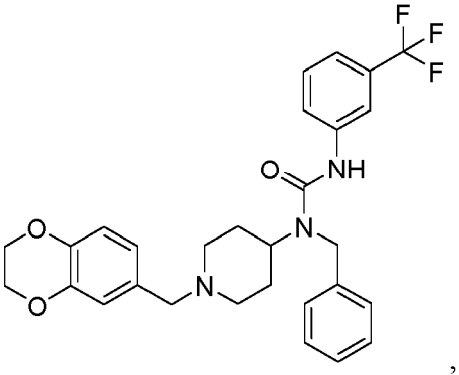


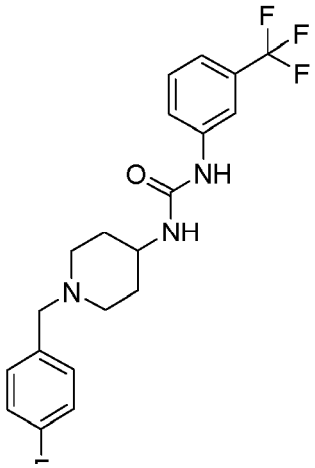


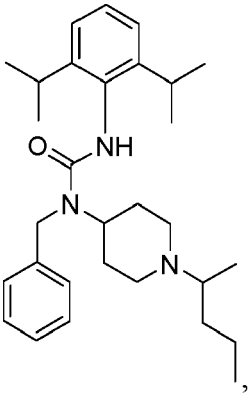




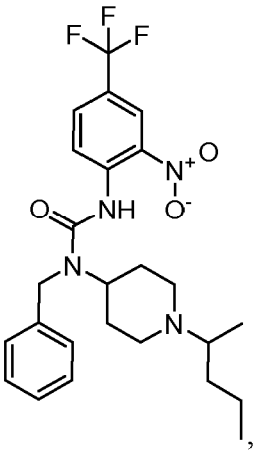


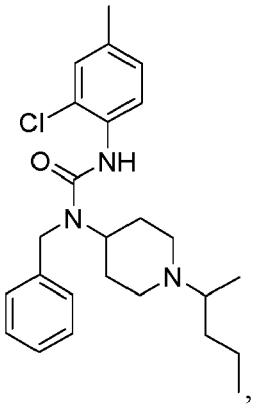


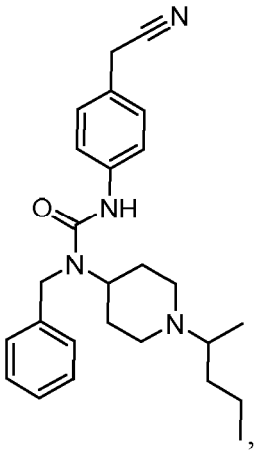


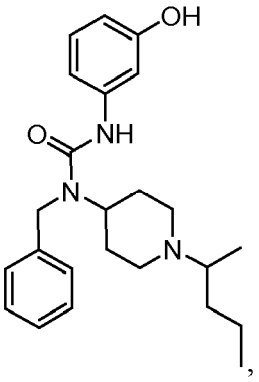


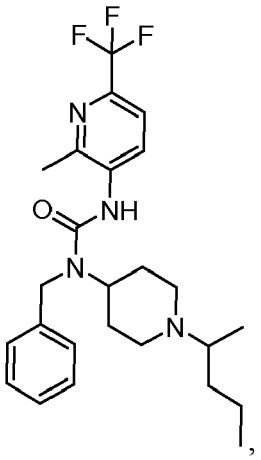
F ,

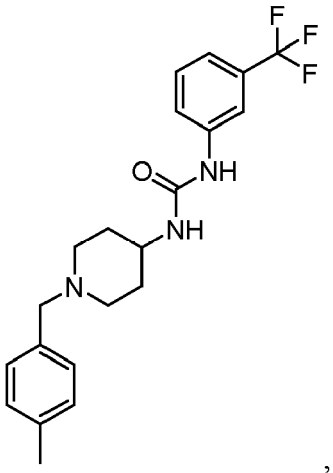

,

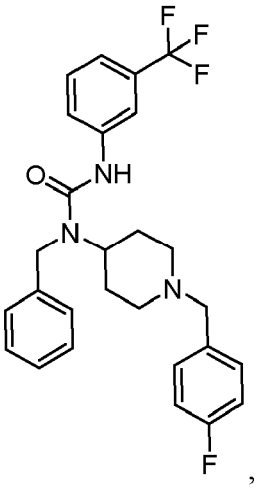

,

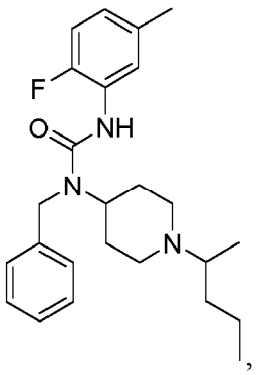

,

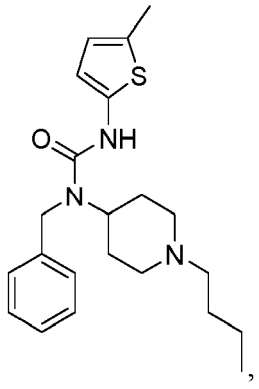

,

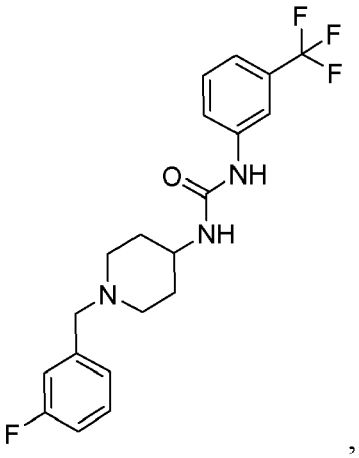

,


,

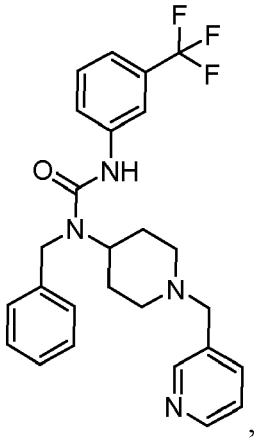

,


,

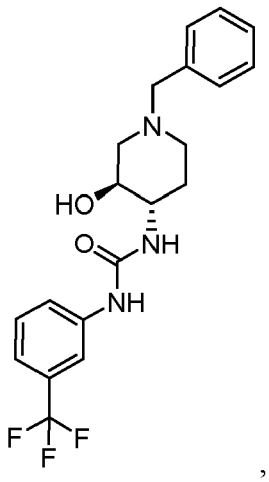

,



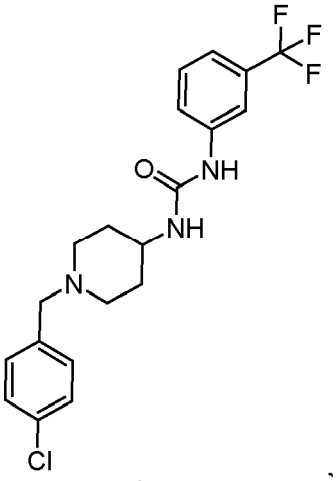
,



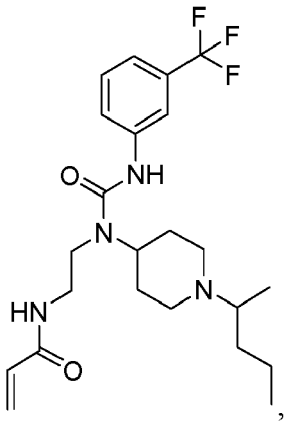
,



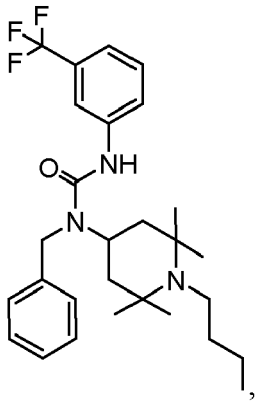
,



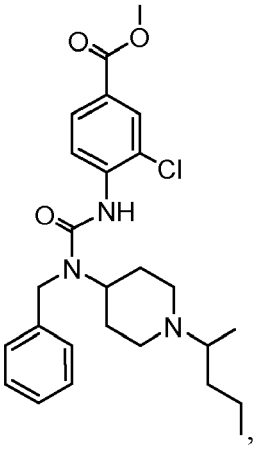
,



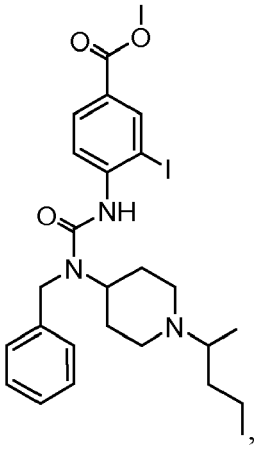
,



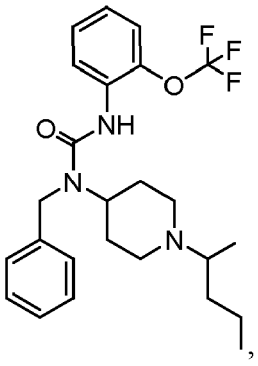
,



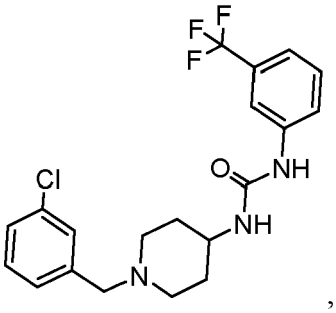
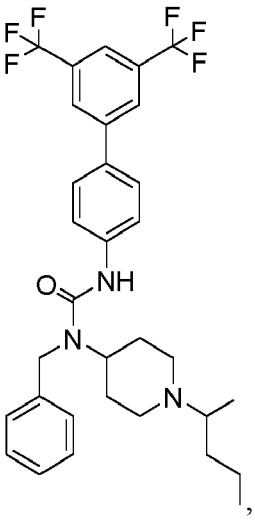
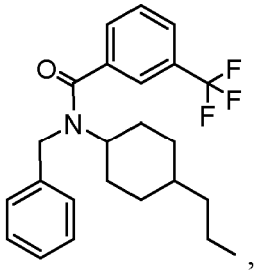
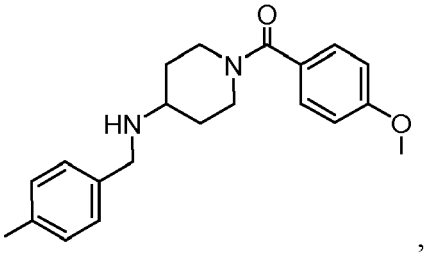
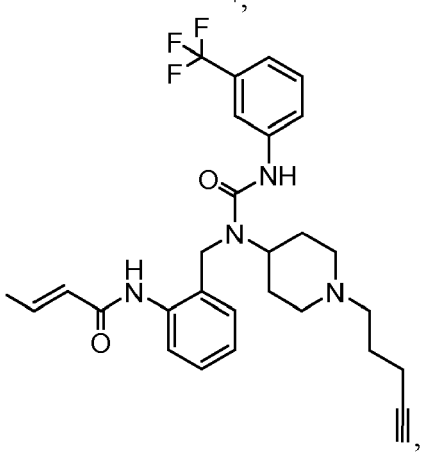
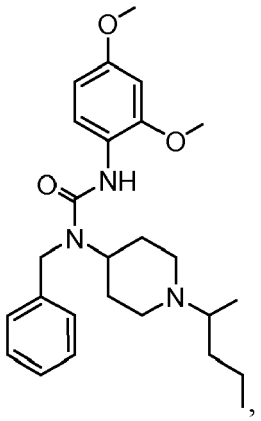
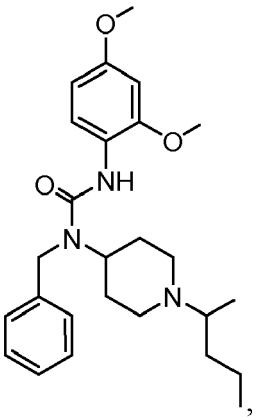
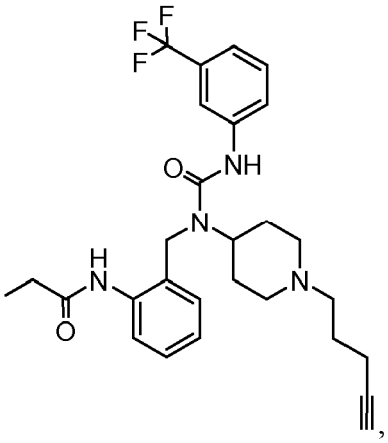
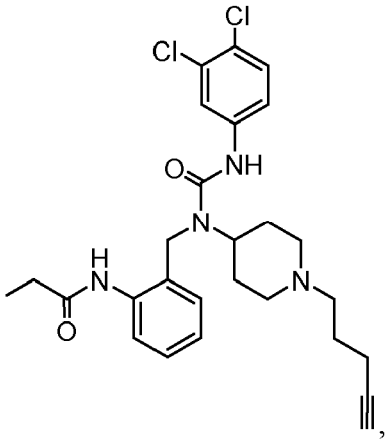
,

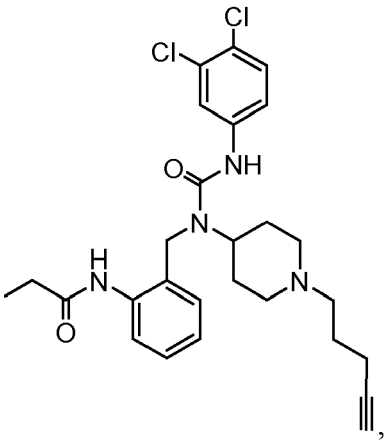
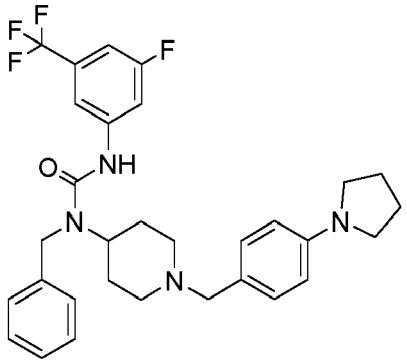
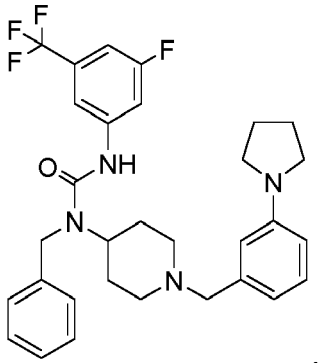
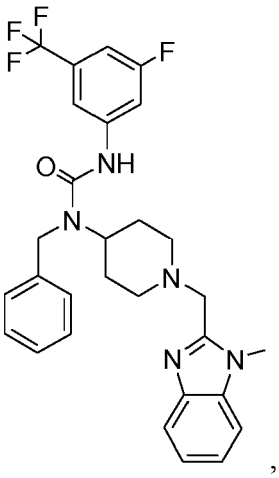
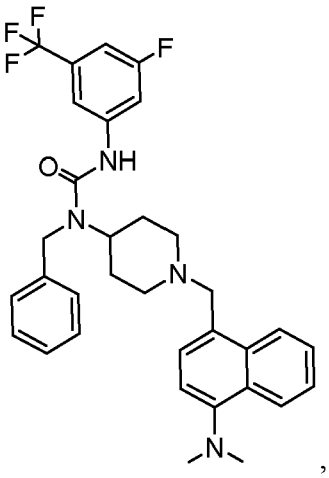
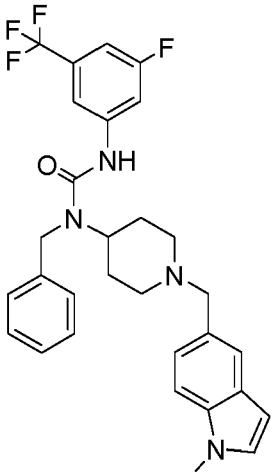
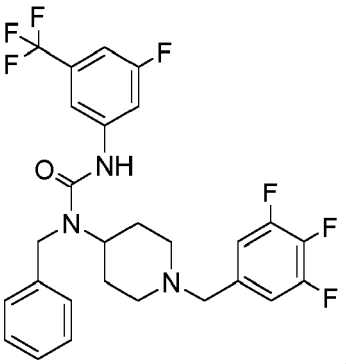
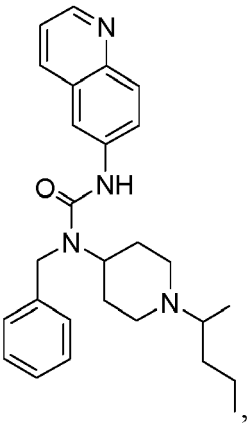
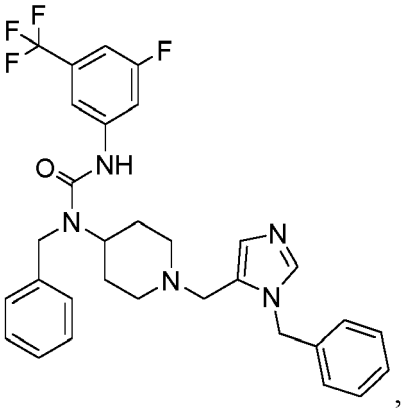


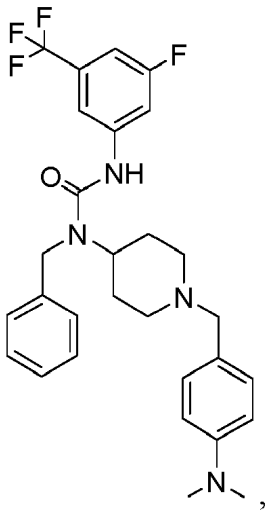
,



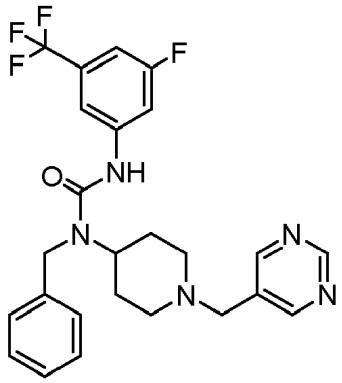
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

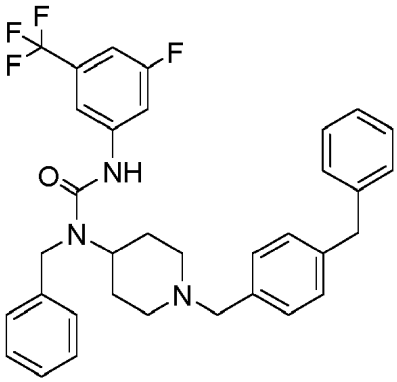

,

,

,

,

,

,

,

,

,



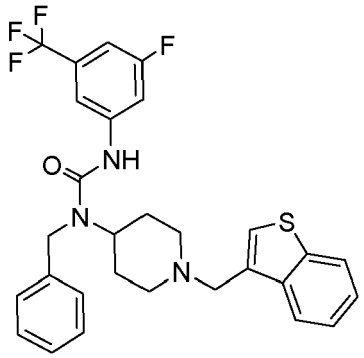
,



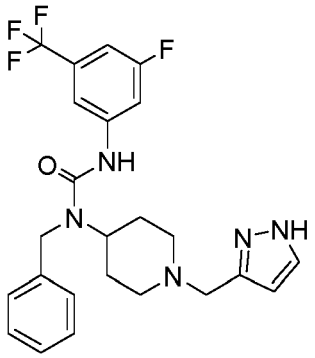
,



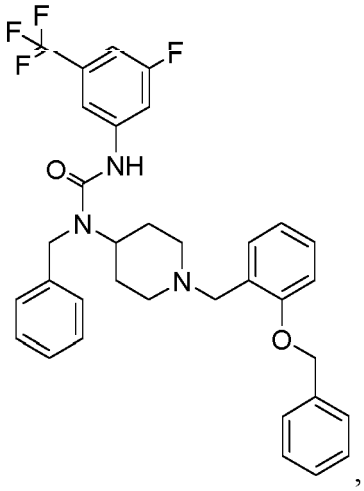
,



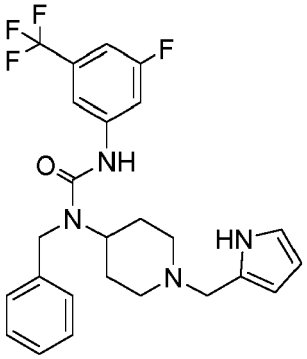
,



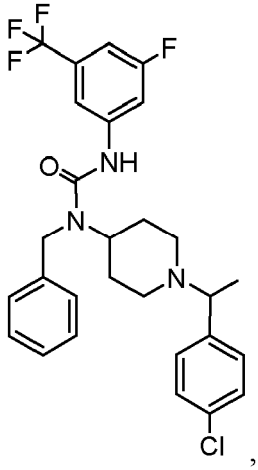
,



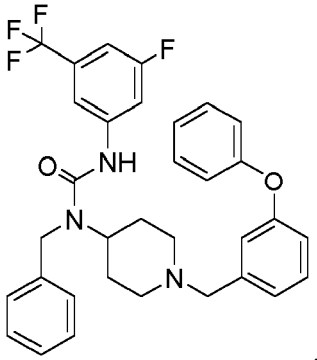
,



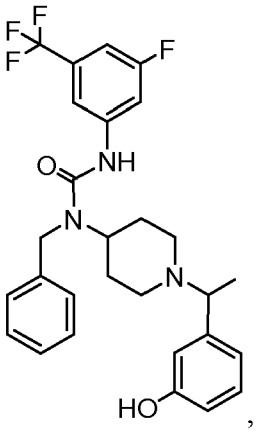
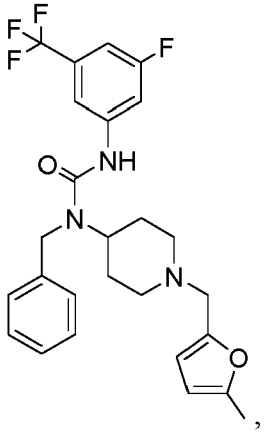
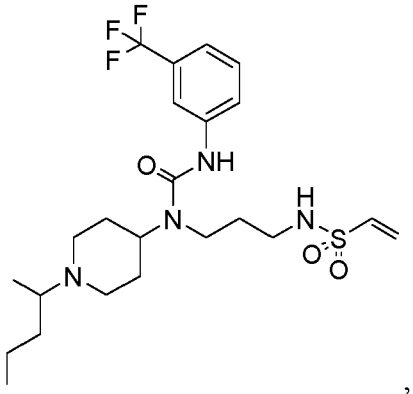
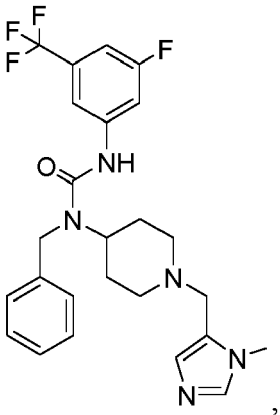
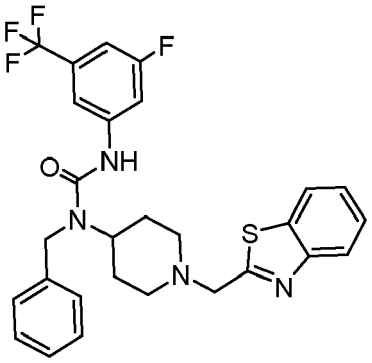
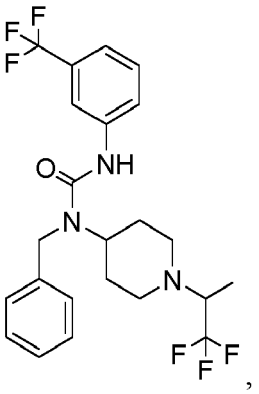
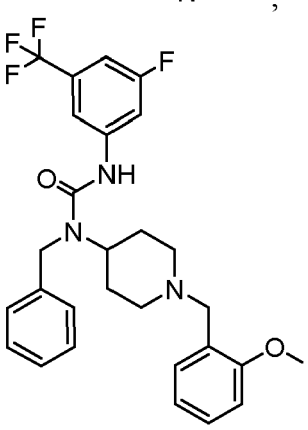
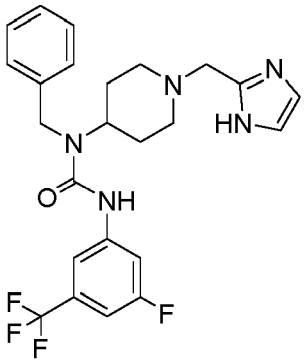
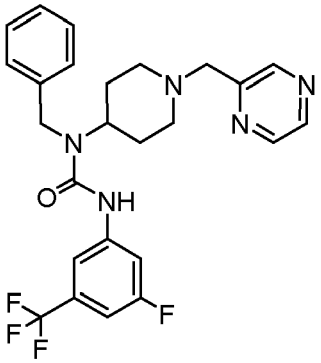
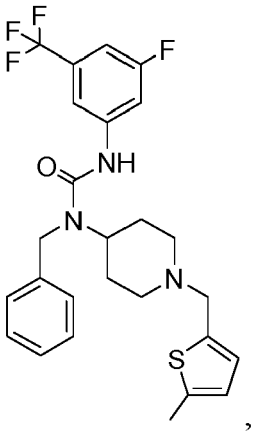
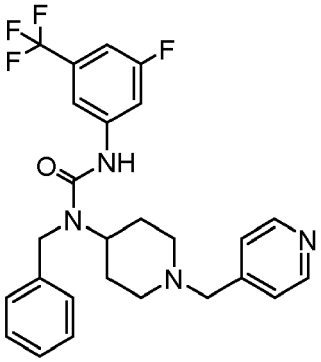
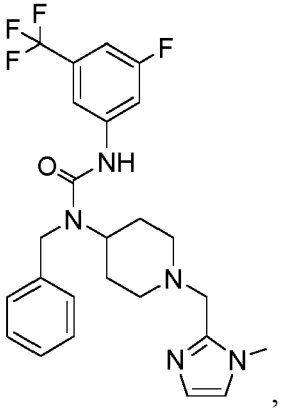
,

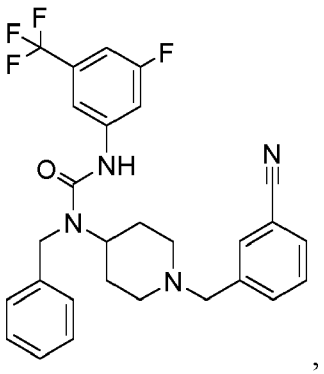


,

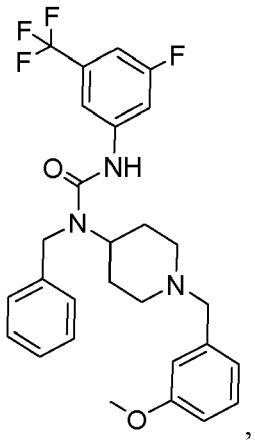


,

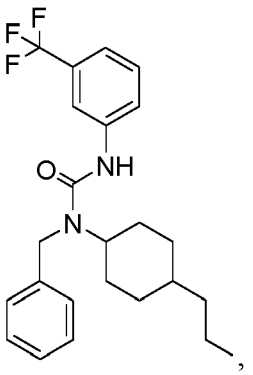

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



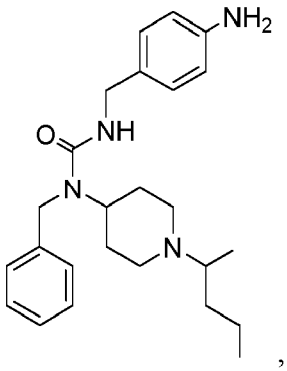
,



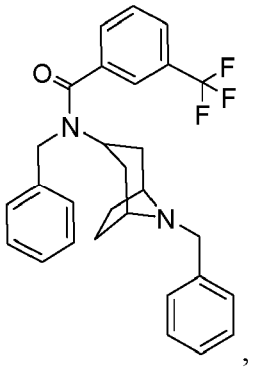
,



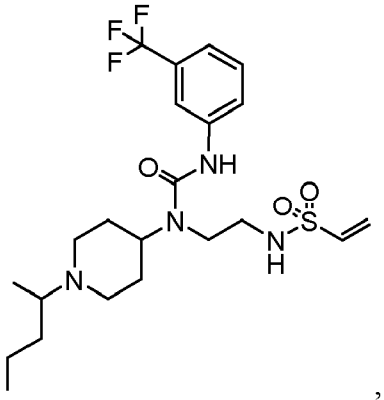
,



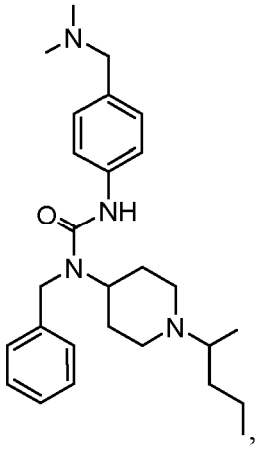
,



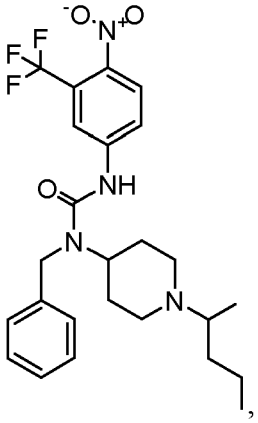
,



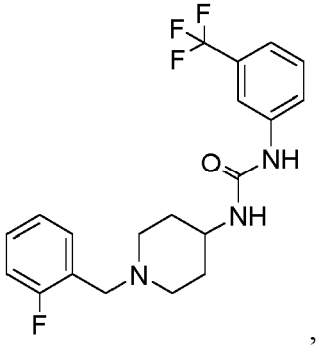
,



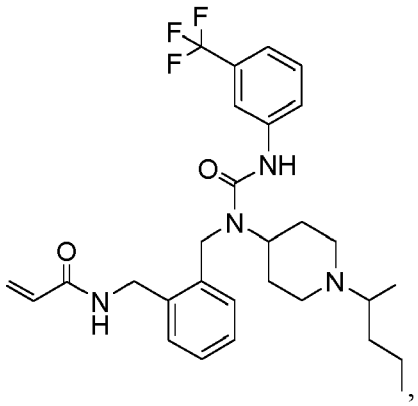
,



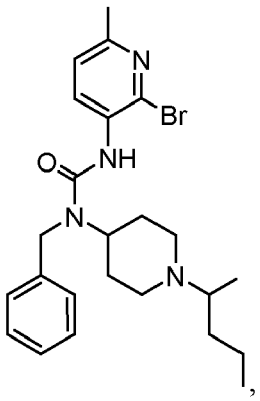
,



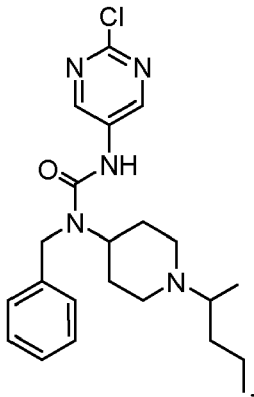
,



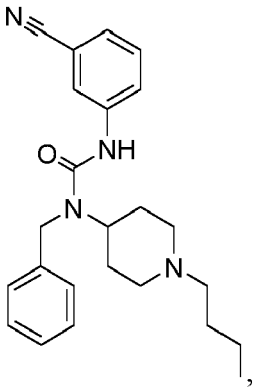
,



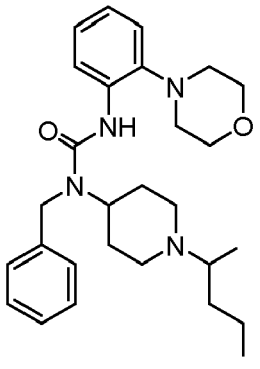
,



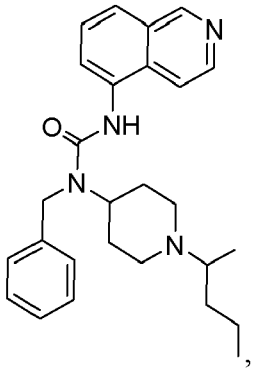
,



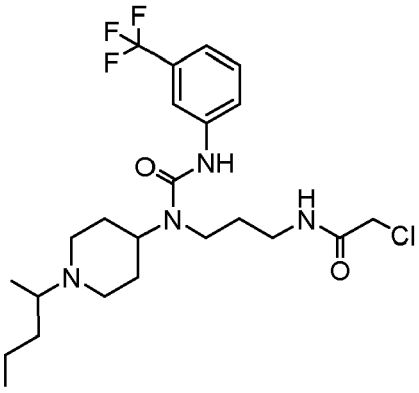
,



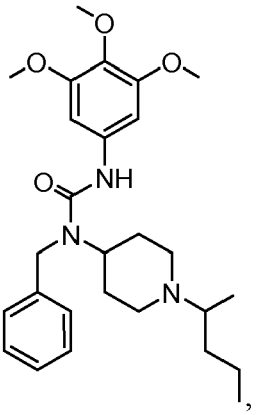
,



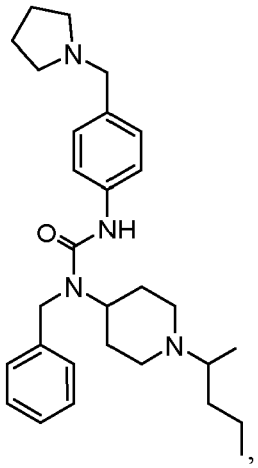
,



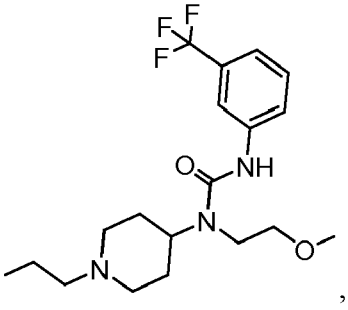
,



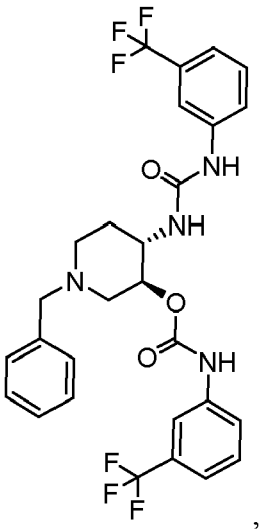
,



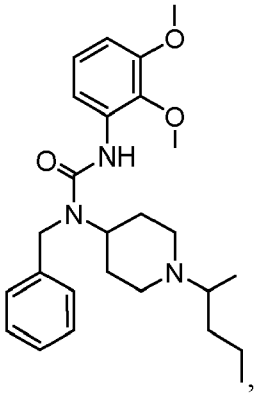
,



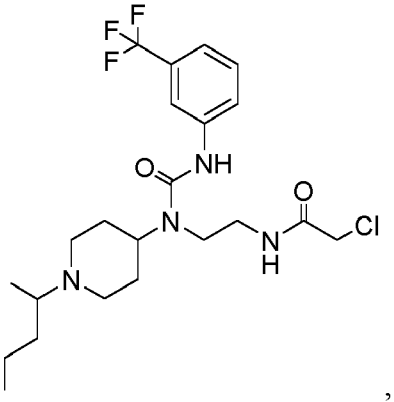
,



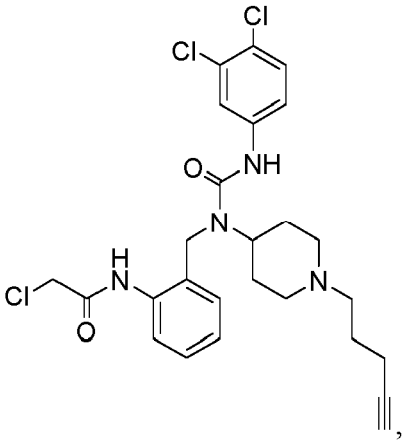
,



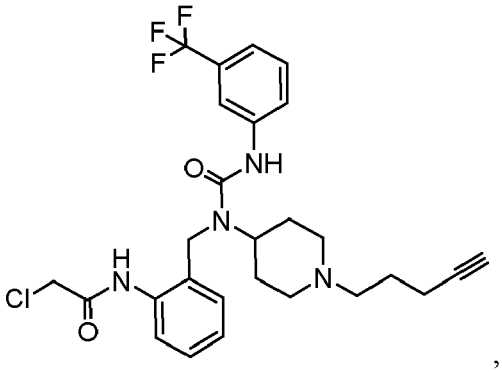
,



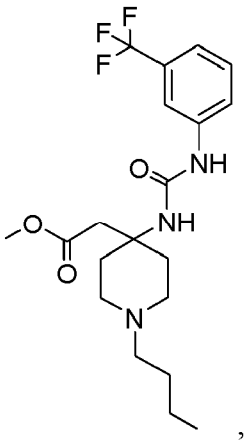
,



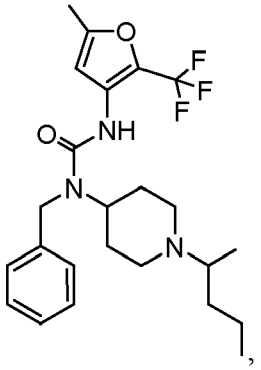
,



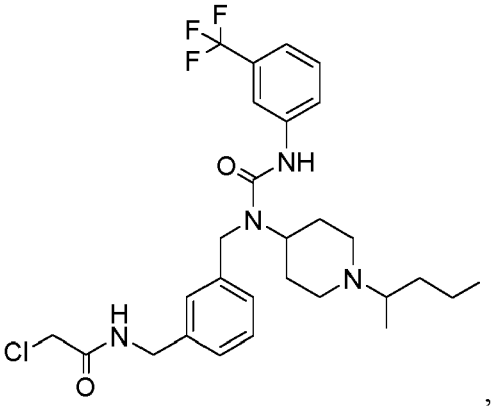
,



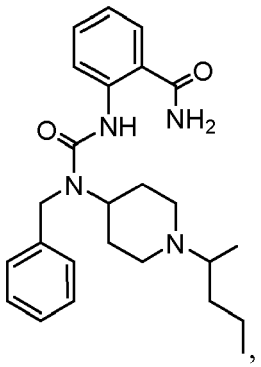
,



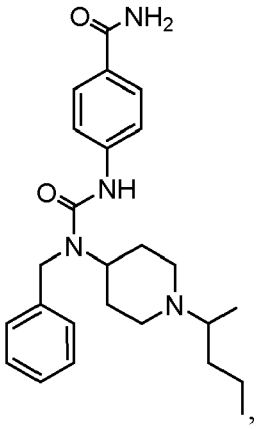
,



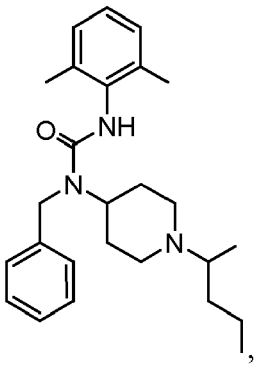
,



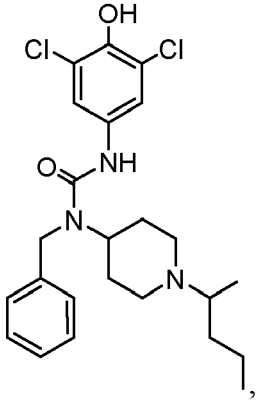
,



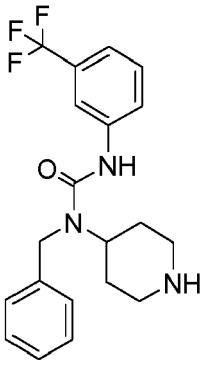
,



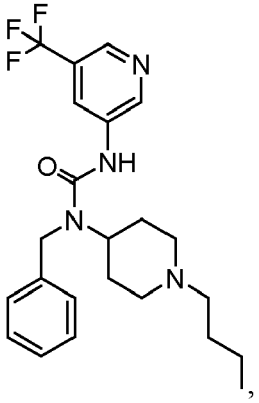
,



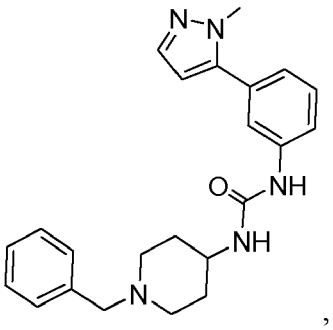
,

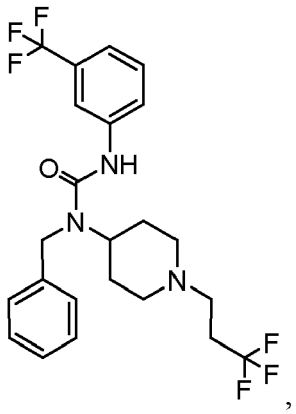


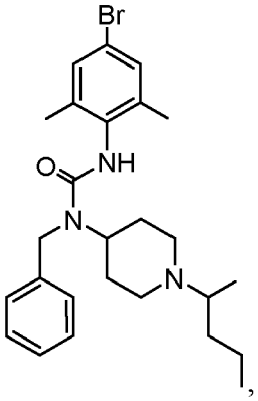
,

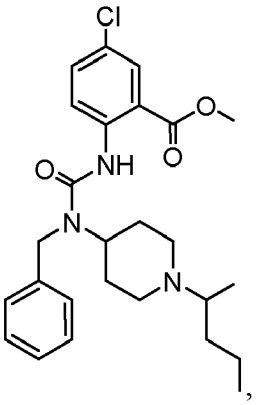


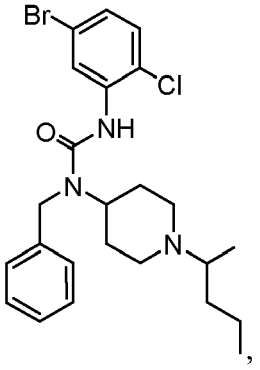
,

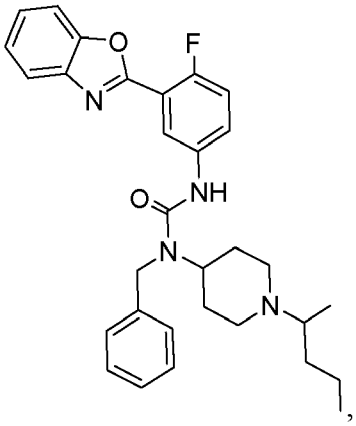


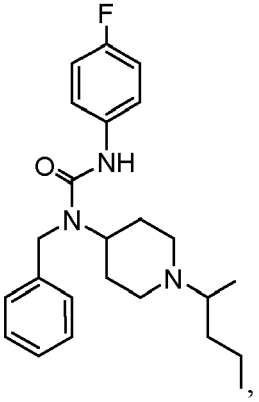


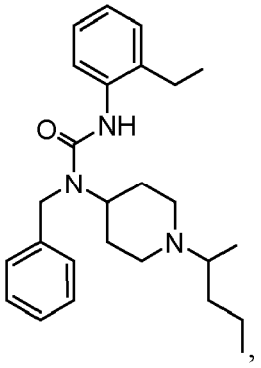


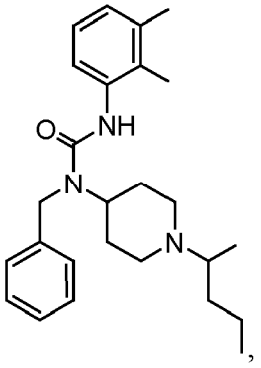


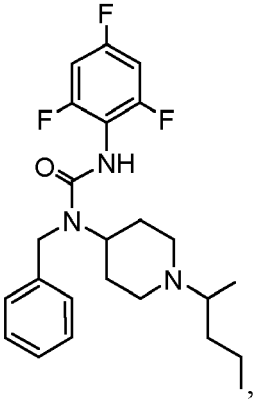


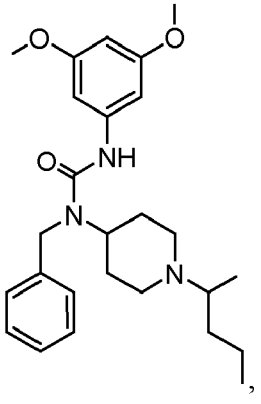


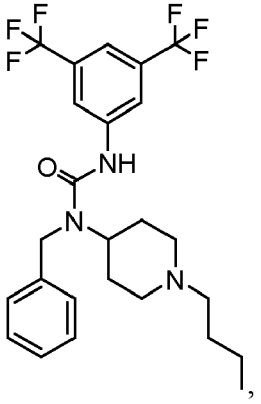


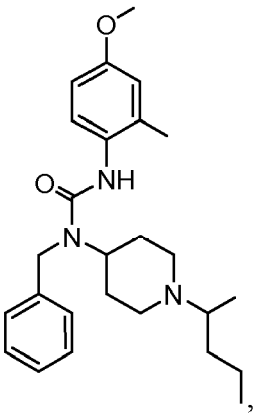


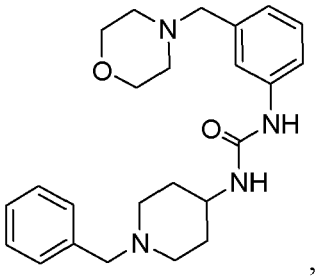


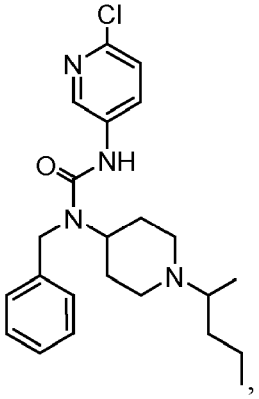


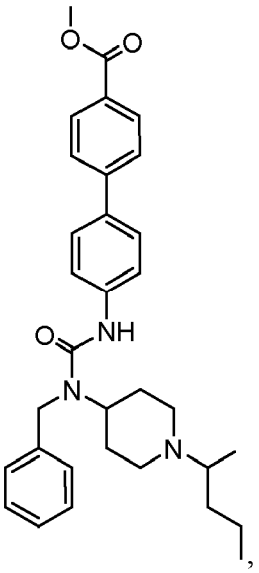


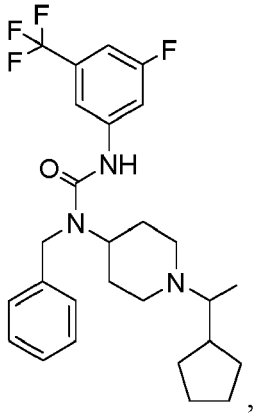


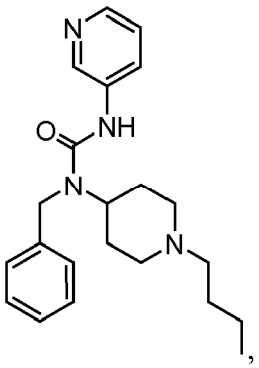


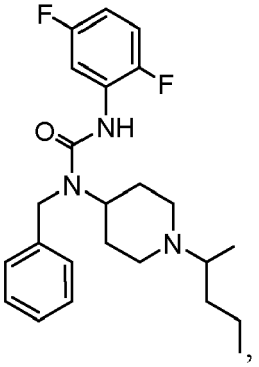


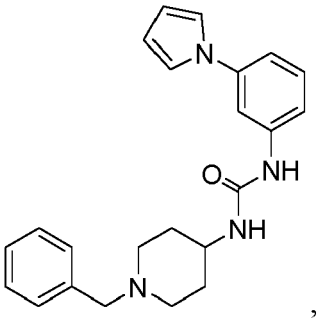


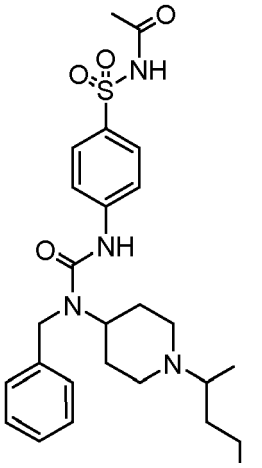


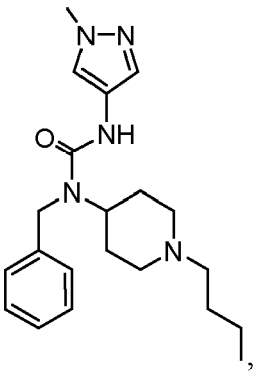


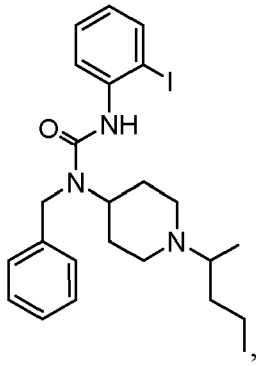


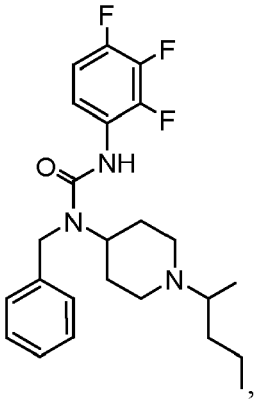


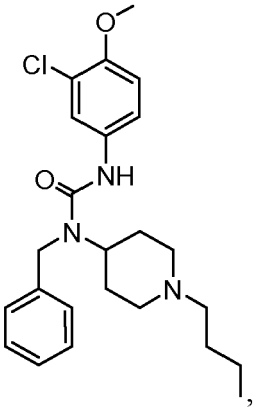


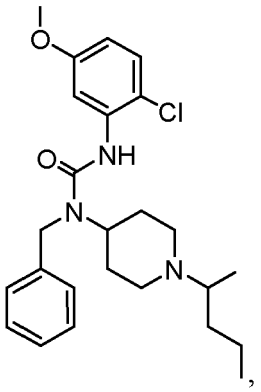


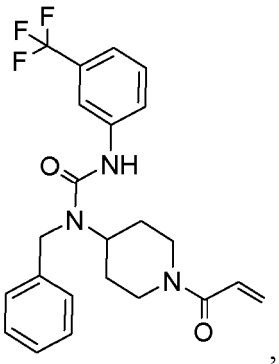


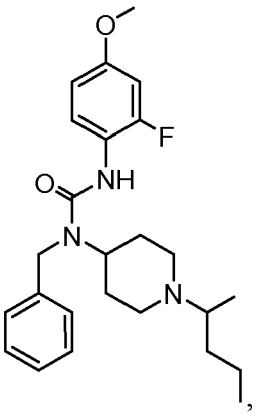


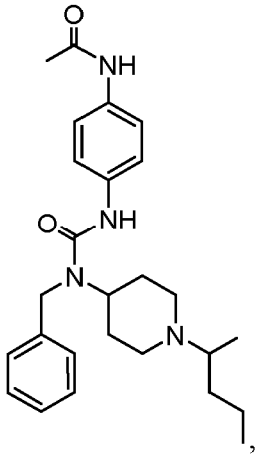


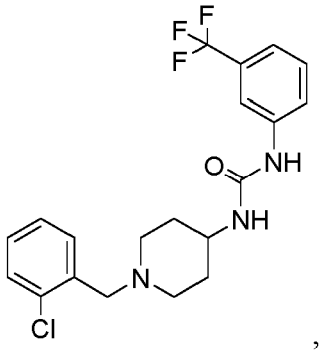


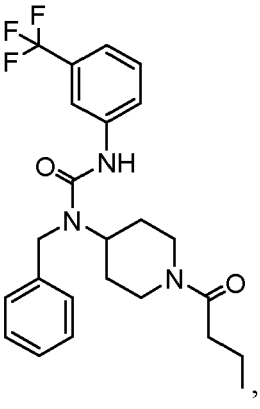


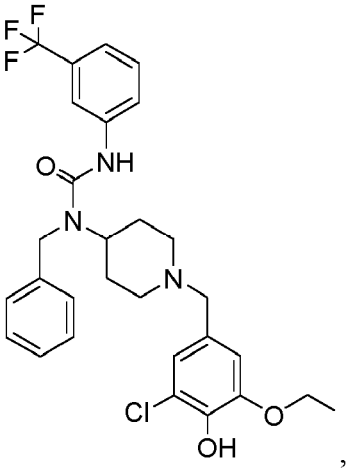


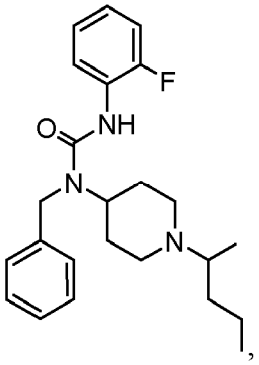


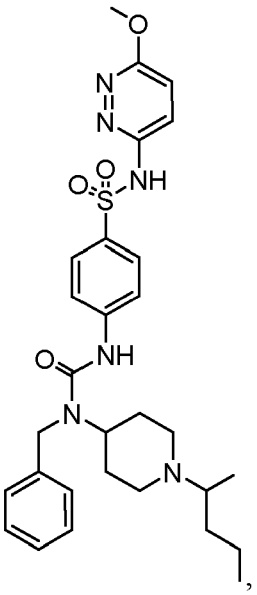


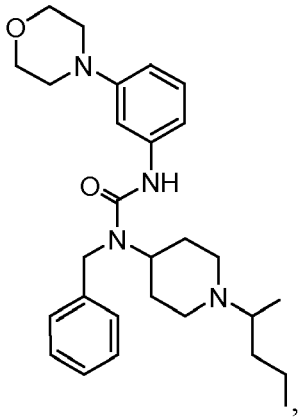


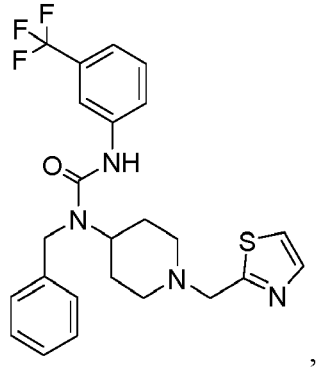


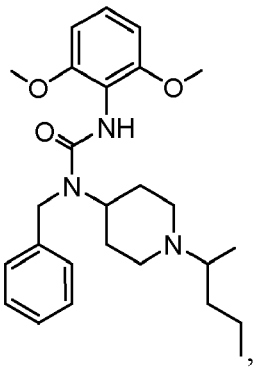


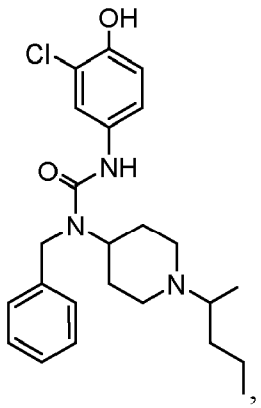


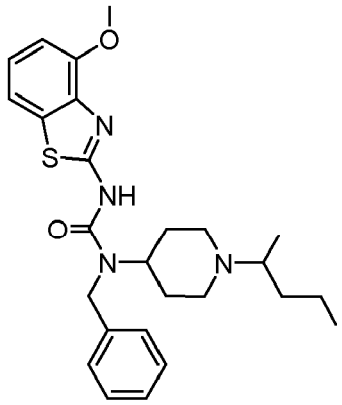


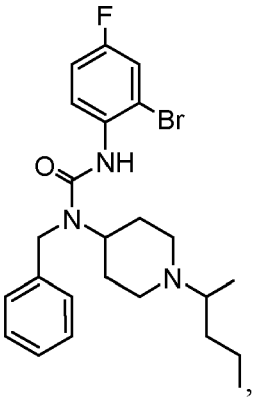


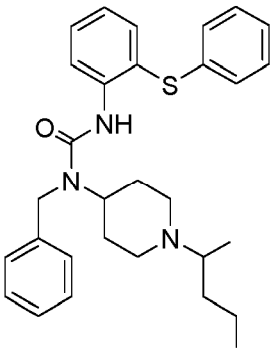


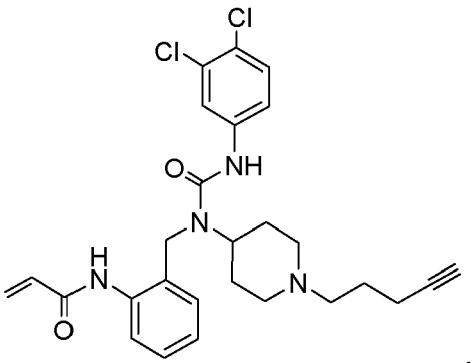


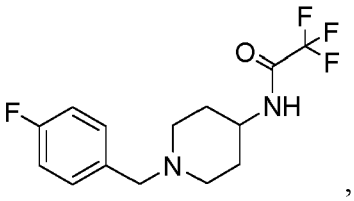


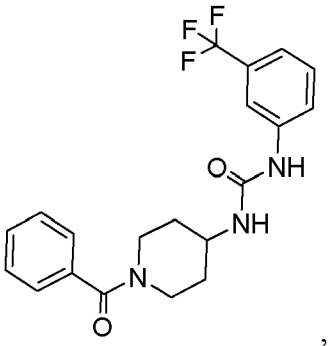


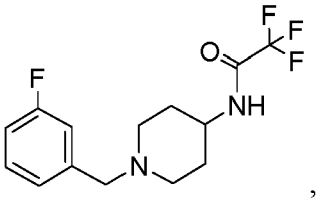


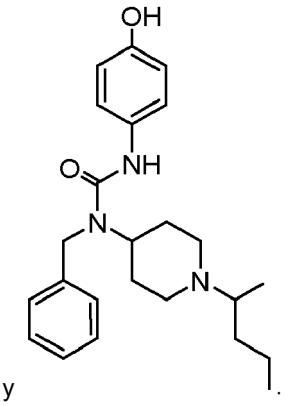






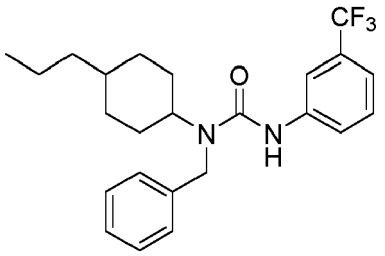




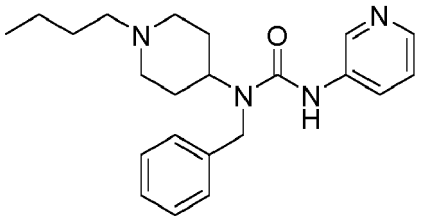


y

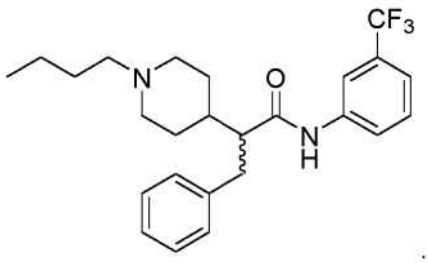
El compuesto puede ser:



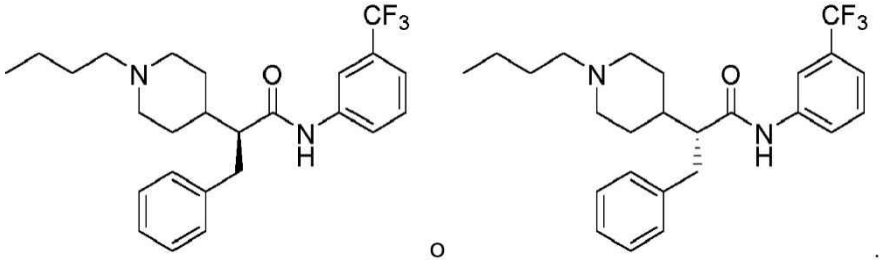
El compuesto puede ser:



Un compuesto de referencia puede ser:

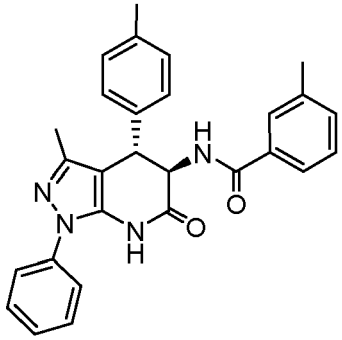
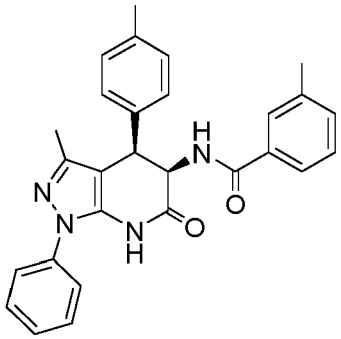
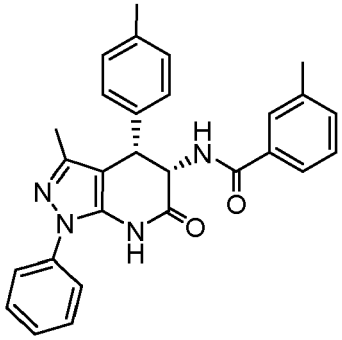
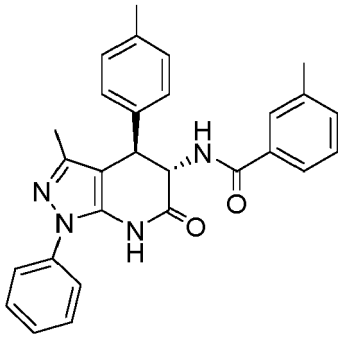


Un compuesto de referencia puede ser:

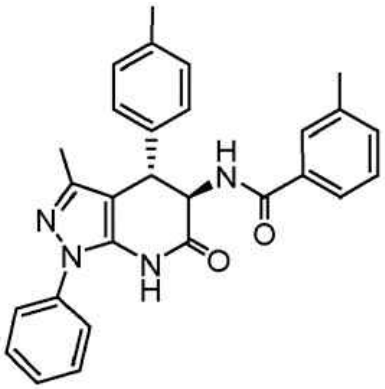
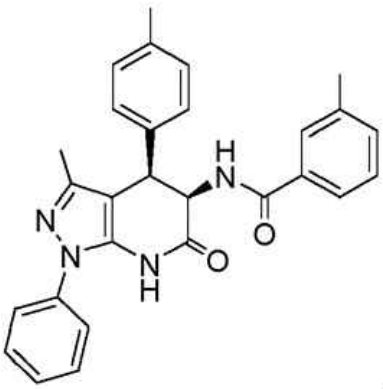


o

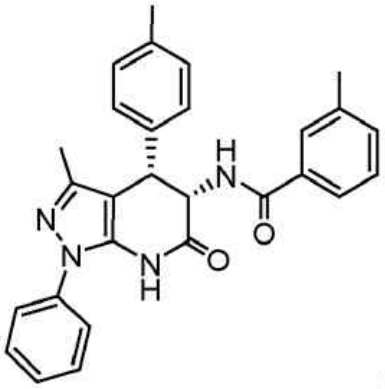
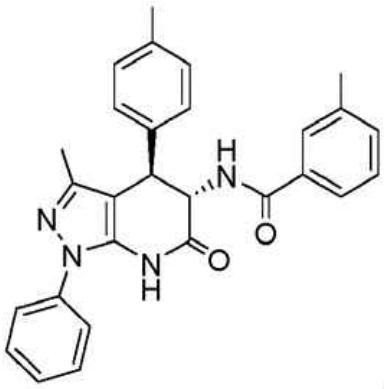
Un compuesto de referencia puede ser:


,

,

,

o .

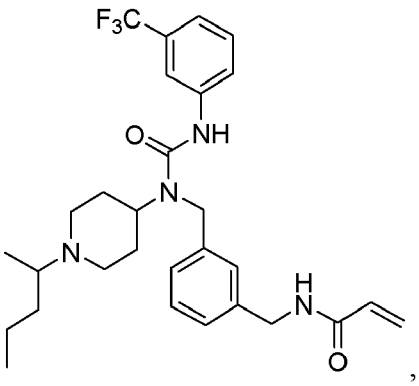
Un compuesto de referencia puede ser:



O .

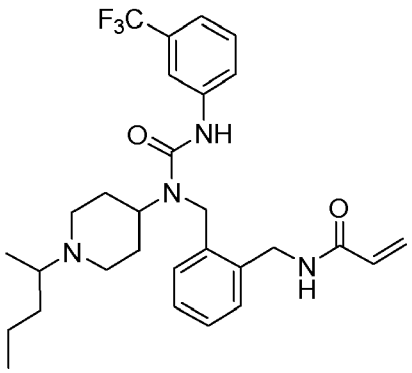
Un compuesto de referencia puede ser:


.

O .

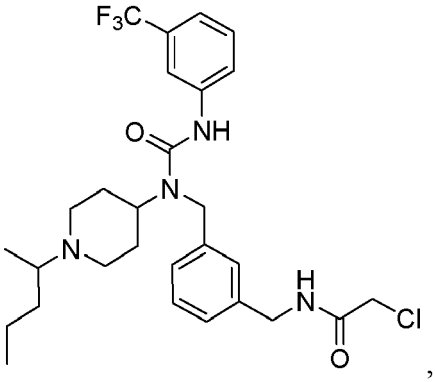
El compuesto puede ser:



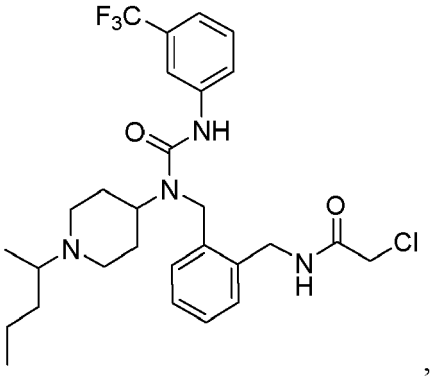
,



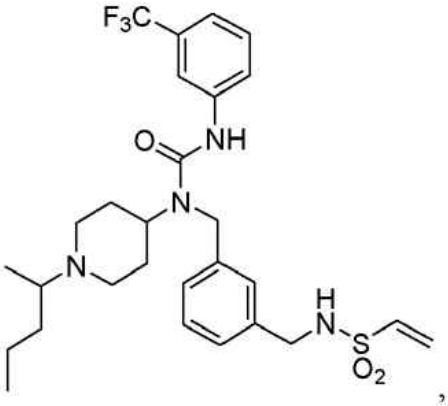
,



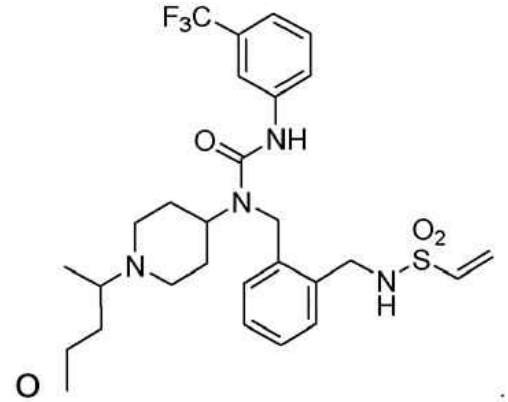
,



,

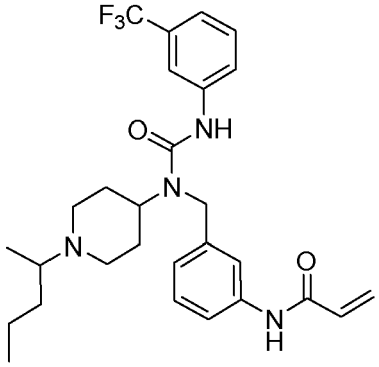


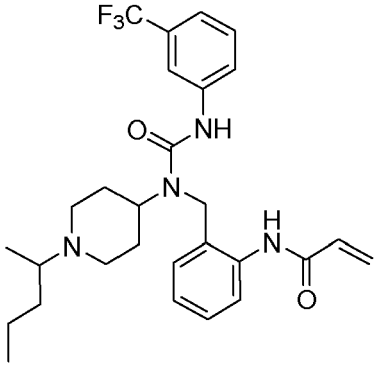
,

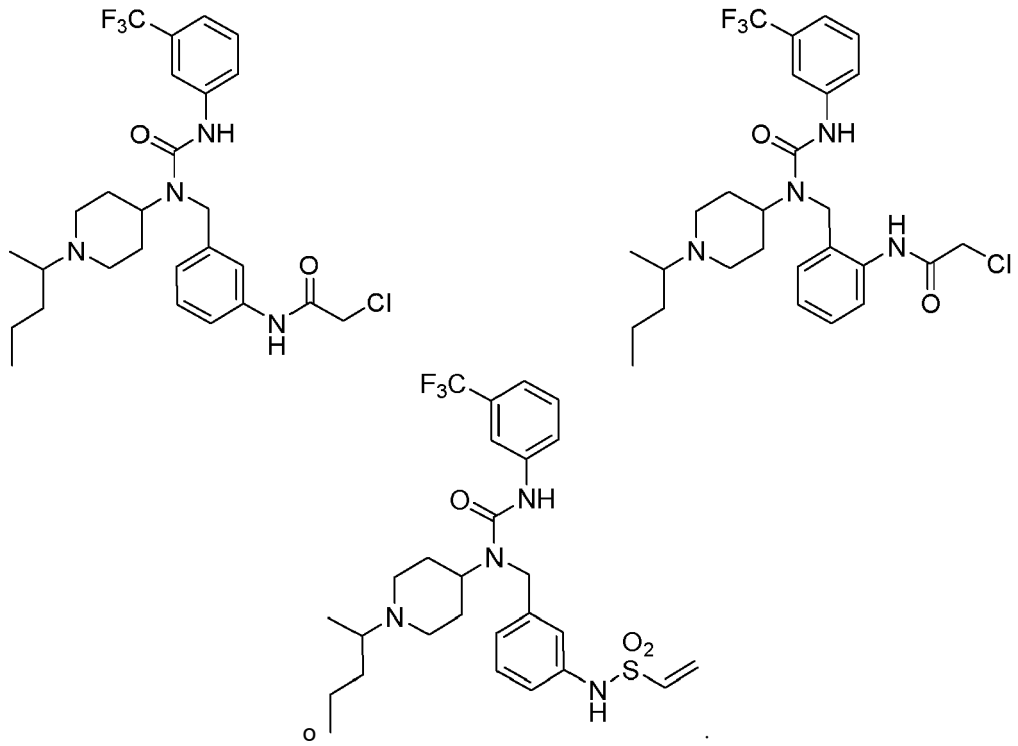


.

El compuesto puede ser:







Se entiende que los compuestos dados a conocer pueden usarse en relación con los métodos, composiciones, kits y usos dados a conocer.

Se entiende que los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos dados a conocer también pueden usarse en relación con los métodos, composiciones, kits y usos dados a conocer. Los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos pueden incluir cualquier derivado adecuado, tal como sales farmacéuticamente aceptables como se comenta a continuación, isómeros, análogos radiomarcados, tautómeros, y similares.

C. Métodos de preparación de los compuestos

Se dan a conocer métodos de preparación de compuestos útiles como inhibidores de la interacción de DCN1-UBC12, que puede ser útil en el tratamiento de trastornos de proliferación celular incontrolada, por ejemplo, un cáncer, y otras enfermedades en las que está implicada una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12. La divulgación se refiere a las manipulaciones de síntesis dadas a conocer. Los compuestos dados a conocer pueden comprender los productos de los métodos de síntesis descritos en el presente documento.

En un aspecto adicional, los compuestos dados a conocer comprenden un compuesto producido por un método de síntesis descrito en el presente documento. En el presente documento se da a conocer una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del producto de los métodos dados a conocer y un portador farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se da a conocer un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un producto de los métodos dados a conocer con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

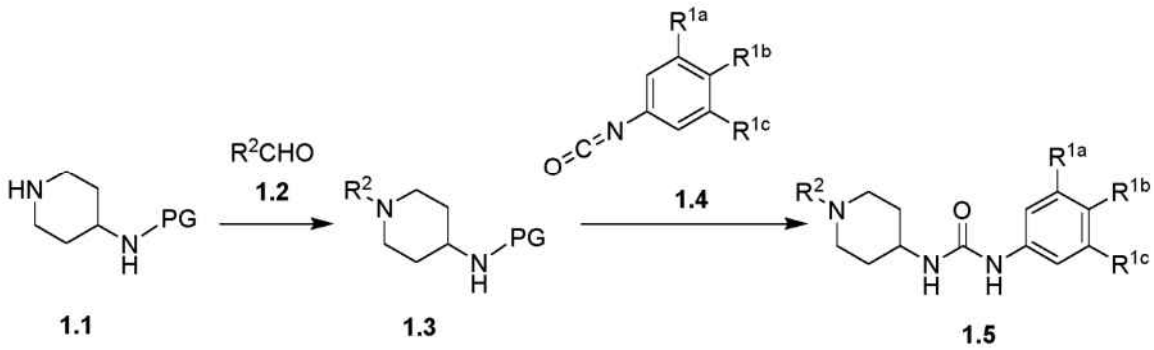
Los compuestos de esta invención pueden prepararse empleando reacciones como se muestra en los esquemas dados a conocer, además de otras manipulaciones convencionales que se conocen en la bibliografía, ejemplificadas en las secciones experimentales o claras para un experto en la técnica. Por claridad, pueden mostrarse ejemplos que tienen menos sustituyentes cuando se permiten múltiples sustituyentes según las definiciones dadas a conocer en el presente documento. Por lo tanto, los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda entenderse más completamente, son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes.

Se contempla que cada método dado a conocer puede 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 invención. Se entiende que puede usarse un método dado a conocer para proporcionar los compuestos dados a conocer. También se entiende que los productos de los métodos dados a conocer pueden emplearse en las composiciones, kits y usos dados a conocer.

1. Ruta I

En un aspecto, pueden prepararse análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea sustituidos como se muestra a continuación.

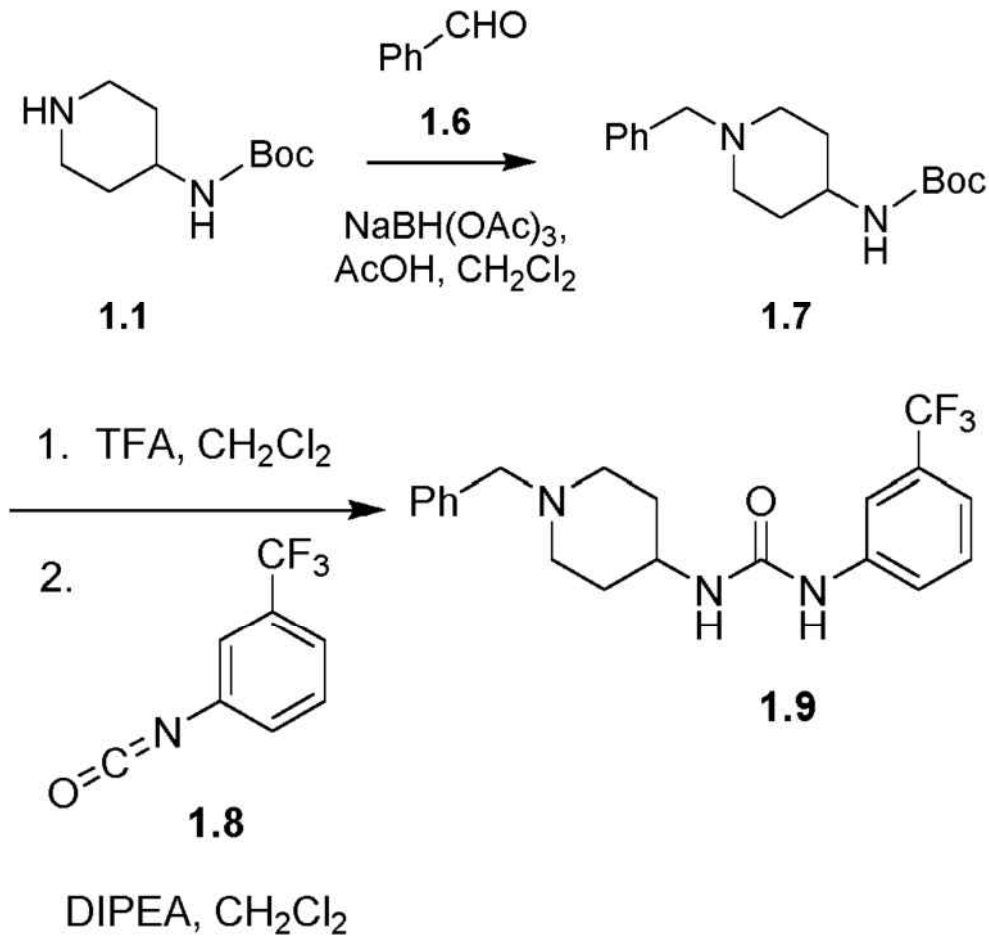
ESQUEMA 1A.



PG: grupo protector

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

ESQUEMA 1B.



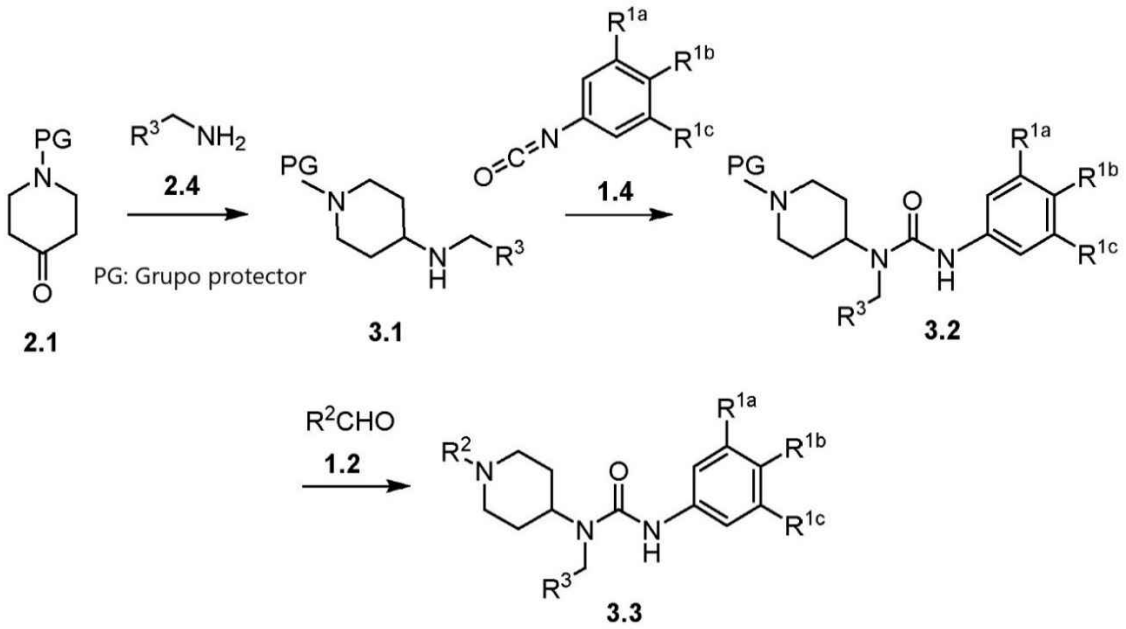
En un aspecto, la síntesis de análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea puede comenzar con piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo. Los piperidin-4-ilcarbamatos de terc-butilo están disponibles comercialmente o los prepara fácilmente un experto en la técnica. Por lo tanto, pueden prepararse compuestos de tipo 1.9, y compuestos similares, de acuerdo con el esquema de reacción 1B anterior. Pueden prepararse compuestos de tipo 1.7 por aminación reductora de una

amina apropiada, por ejemplo, 1.1 como se mostró anteriormente. La aminación reductora se lleva a cabo en presencia de un aldehído apropiado, por ejemplo, 1.6 como se mostró anteriormente, un agente reductor apropiado, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, y un ácido apropiado, por ejemplo, ácido acético, en un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano. Pueden prepararse compuestos de tipo 1.9 por desprotección de una amina apropiada, por ejemplo, 1.7 como se mostró anteriormente, seguido de una reacción de acoplamiento. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un isocianato apropiado, por ejemplo, 1.8 como se mostró anteriormente, y un agente de acoplamiento apropiado, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano. Como puede apreciar un experto en la técnica, la reacción anterior proporciona un ejemplo de un enfoque generalizado, pueden sustituirse compuestos de estructura similar a los reactivos específicos anteriores (compuestos similares a los compuestos de tipo 1.1, 1.2, 1.3 y 1.4) en la reacción para proporcionar análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea sustituidos similares a la fórmula 1.5.

2. Ruta II

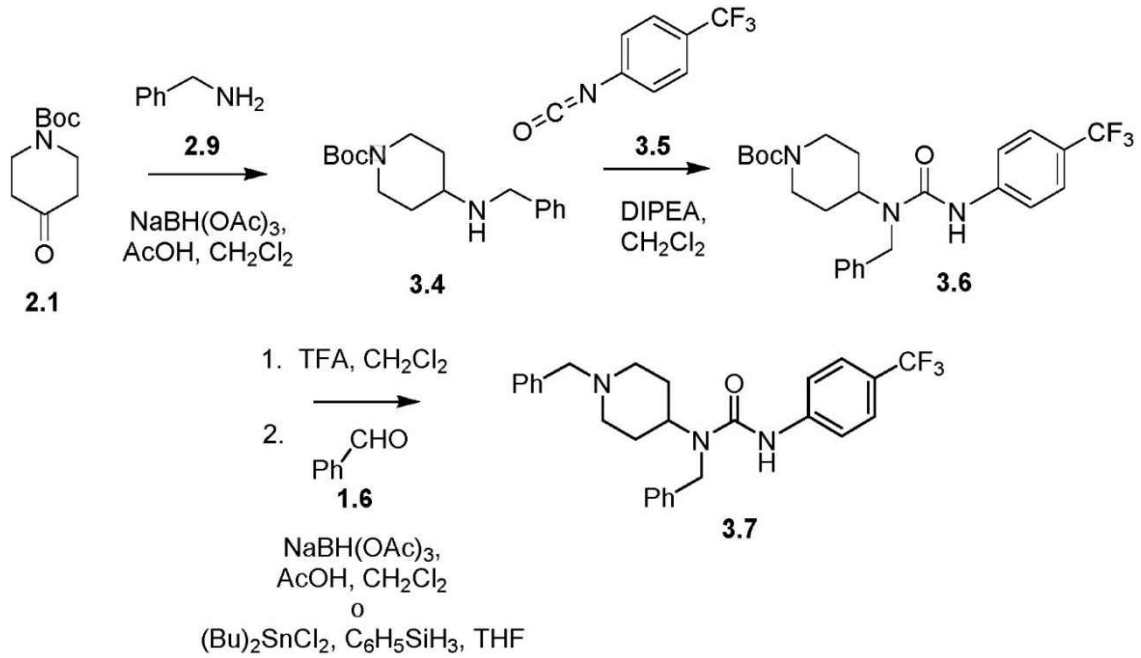
En un aspecto, pueden prepararse análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea sustituidos como se muestra a continuación.

ESQUEMA 2A.

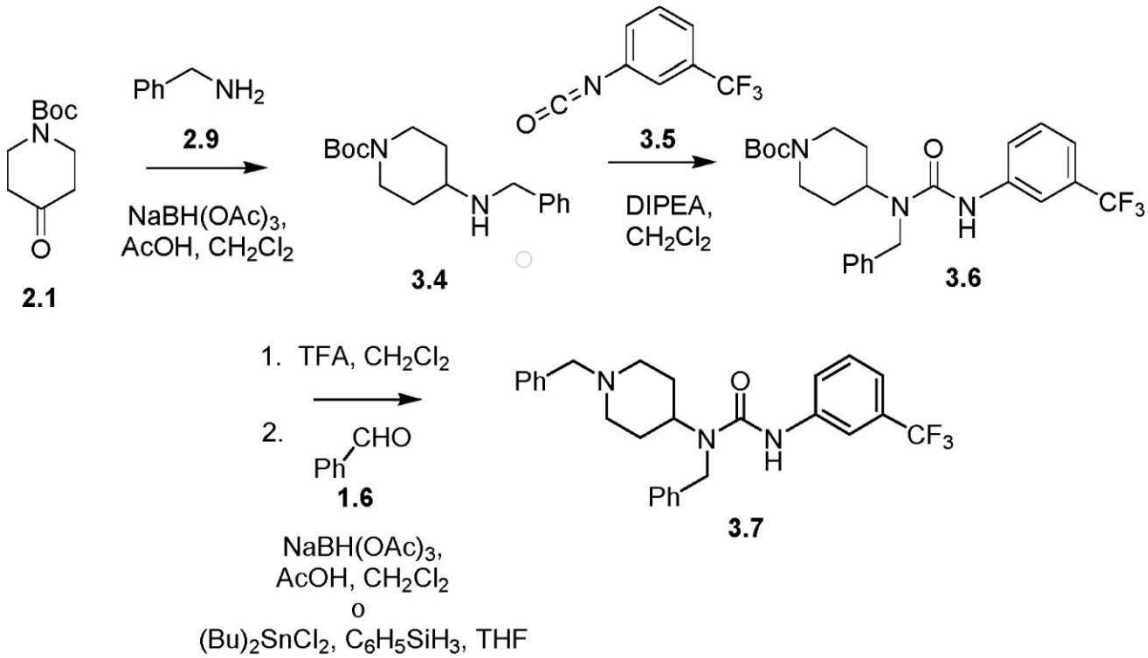


Los compuestos se representan en forma genérica, con sustituyentes como se indica en las descripciones de compuestos en otra parte del presente documento. A continuación se expone un ejemplo más específico.

ESQUEMA 2B.



ESQUEMA 2C.



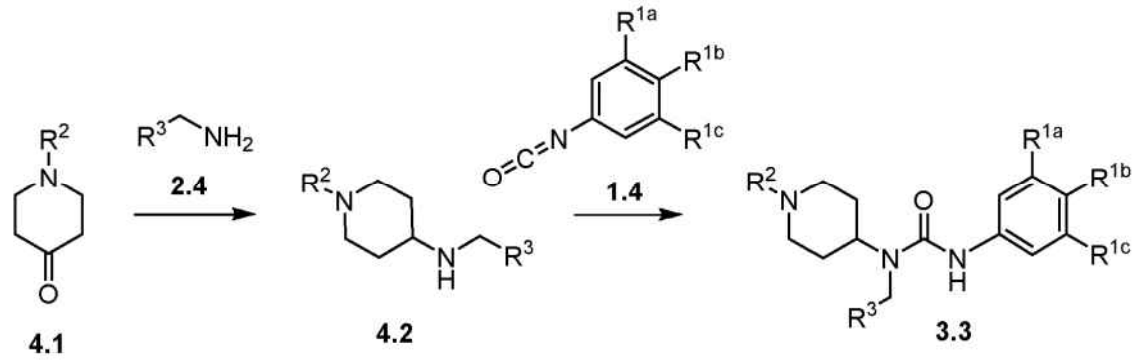
En un aspecto, la síntesis de análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea puede comenzar con 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Los 4-oxopiperidin-1-carboxilatos de terc-butilo están disponibles comercialmente o los prepara fácilmente un experto en la técnica. Por lo tanto, pueden prepararse compuestos de tipo 3.7, y compuestos similares, de acuerdo con el esquema de reacción 2B anterior. Pueden prepararse compuestos de tipo 3.4 por aminación reductora de una cetona apropiada, por ejemplo, 2.1 como se mostró anteriormente. La aminación reductora se lleva a cabo en presencia de una amina apropiada, por ejemplo, 2.9 como se mostró anteriormente, un agente reductor apropiado, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, y un ácido apropiado, por ejemplo, ácido acético, en un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano. Compuestos de tipo 3.6 puede prepararse mediante una reacción de acoplamiento de una amina apropiada, por ejemplo, 3.4 como se mostró anteriormente. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un isocianato apropiado, por ejemplo, 3.5 como se mostró anteriormente, y un agente de acoplamiento apropiado, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano. Pueden prepararse compuestos de tipo 3.7 por desprotección de una amina apropiada, por ejemplo, 1.6 como se mostró anteriormente, seguido de aminación reductora. La aminación reductora se lleva a cabo en presencia de una amina apropiada, por ejemplo, 2.9 como se mostró anteriormente, un agente reductor apropiado,

por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, y un ácido apropiado, por ejemplo, ácido acético, en un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano. Alternativamente, la aminación reductora se lleva a cabo en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo, $(Bu)_2SnCl_2$, y un agente reductor apropiado, por ejemplo, $C_6H_5SiH_3$, en un disolvente apropiado, por ejemplo, THF. Como puede apreciar un experto en la técnica, la reacción anterior proporciona un ejemplo de un enfoque generalizado, pueden sustituirse compuestos de estructura similar a los reactivos específicos anteriores (compuestos similares a los compuestos de tipo 1.2, 1.4, 2.1, 2.4, 3.1 y 3.2) en la reacción para proporcionar análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea sustituidos similares a la fórmula 3.3.

3. Ruta III

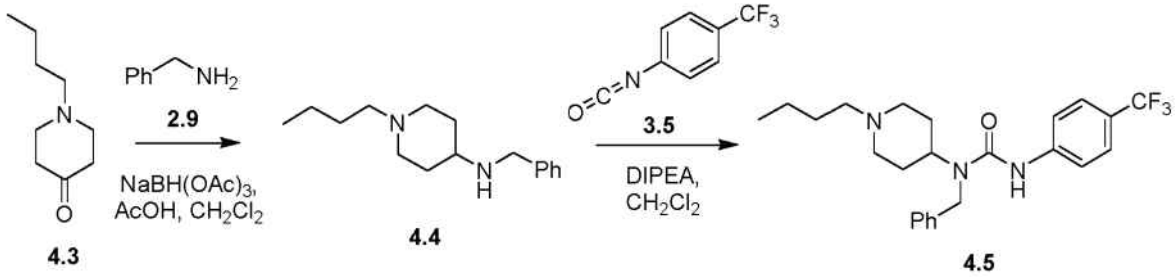
En un aspecto, pueden prepararse análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea sustituidos como se muestra a continuación.

ESQUEMA 3A.



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

ESQUEMA 3B.

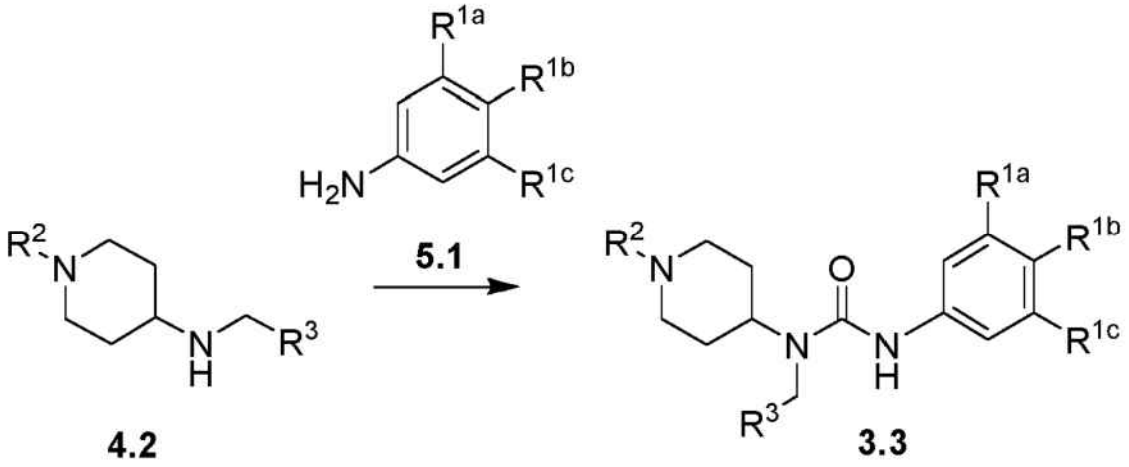


En un aspecto, la síntesis de análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea puede comenzar con piperidinona 4.1. Las piperidinonas están disponibles comercialmente o las prepara fácilmente un experto en la técnica. Por lo tanto, pueden prepararse compuestos de tipo 4.5, y compuestos similares, de acuerdo con el esquema de reacción 3B anterior. Pueden prepararse compuestos de tipo 4.4 por aminación reductora de una cetona apropiada, por ejemplo, 2.1 como se mostró anteriormente. La aminación reductora se lleva a cabo en presencia de una amina apropiada, por ejemplo, 2.9 como se mostró anteriormente, un agente reductor apropiado, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio, y un ácido apropiado, por ejemplo, ácido acético, en un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano. Pueden prepararse compuestos de tipo 4.5 mediante una reacción de acoplamiento de una amina apropiada, por ejemplo, 4.4 como se mostró anteriormente. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un isocianato apropiado, por ejemplo, 3.5 como se mostró anteriormente, y un agente de acoplamiento apropiado, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano. Como puede apreciar un experto en la técnica, la reacción anterior proporciona un ejemplo de un enfoque generalizado, pueden sustituirse compuestos de estructura similar a los reactivos específicos anteriores (compuestos similares a los compuestos de tipo 1.4, 2.4, 4.1 y 4.2) en la reacción para proporcionar análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea sustituidos similares a la fórmula 3.3.

4. Ruta IV

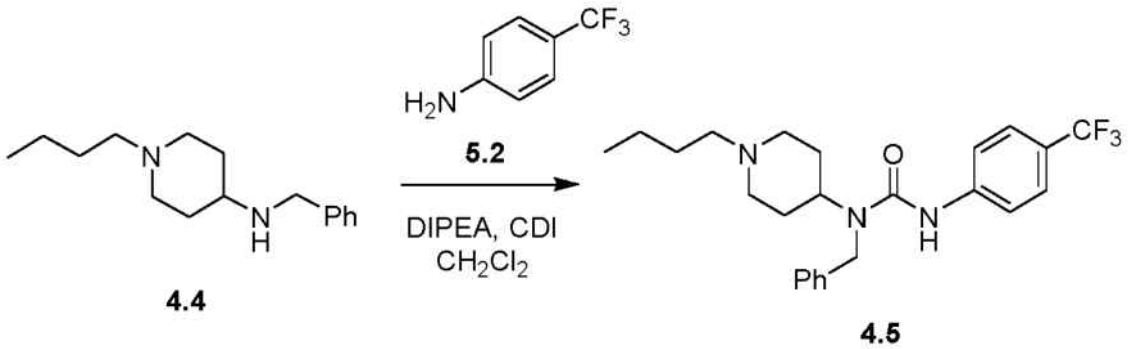
En un aspecto, pueden prepararse análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea sustituidos como se muestra a continuación.

ESQUEMA 4A.



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

ESQUEMA 4B.



En un aspecto, la síntesis de análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea puede comenzar con piperidina 4.2. Por lo tanto, pueden prepararse compuestos de tipo 4.5, y compuestos similares, de acuerdo con el esquema de reacción 4B anterior. Pueden prepararse compuestos de tipo 4.5 por acetilación de una amina apropiada, por ejemplo, 4.4 como se mostró anteriormente. La acetilación se lleva a cabo en presencia de una amina apropiada, por ejemplo, 5.2 como se mostró anteriormente, un agente de acoplamiento apropiado, por ejemplo, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), una base apropiada, por ejemplo, N,N-diisopropiletilamina, en un disolvente apropiado, por ejemplo, diclorometano. Como puede apreciar un experto en la técnica, la reacción anterior proporciona un ejemplo de un enfoque generalizado, pueden sustituirse compuestos de estructura similar a los reactivos específicos anteriores (compuestos similares a los compuestos de tipo 4.2 y 5.1) en la reacción para proporcionar análogos de 1-fenil-3-(piperidin-4-il)urea sustituidos similares a la fórmula 3.3.

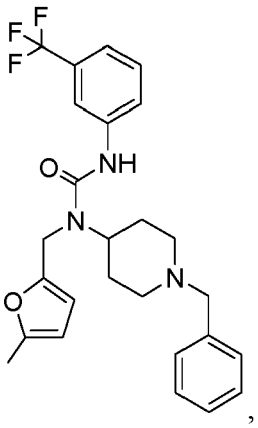
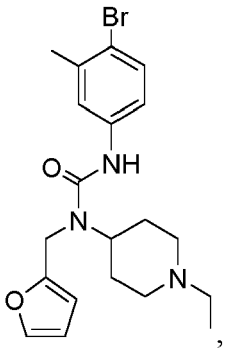
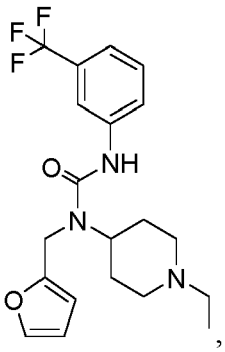
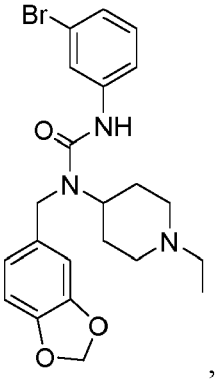
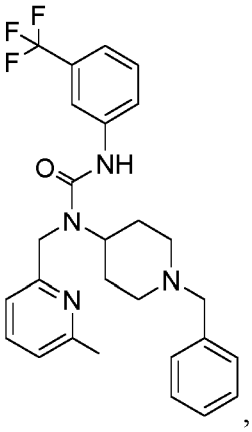
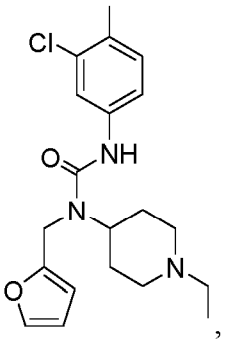
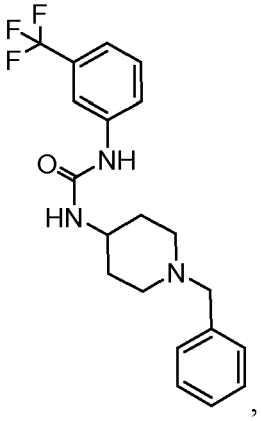
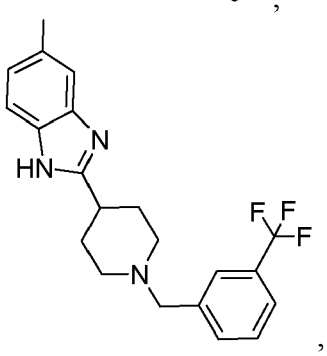
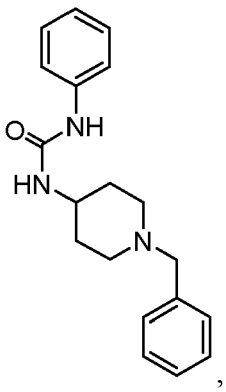
D. Composiciones farmacéuticas

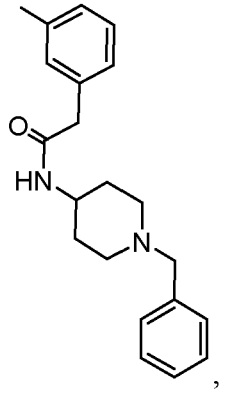
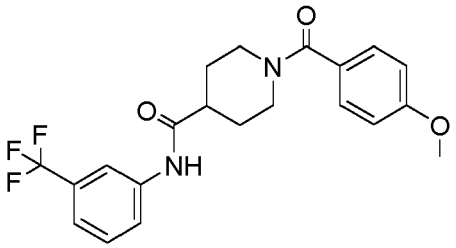
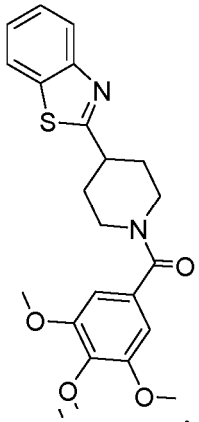
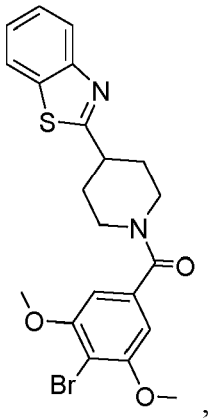
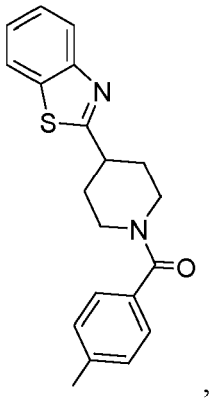
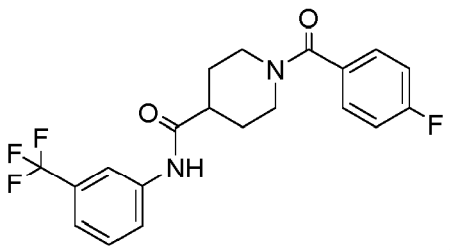
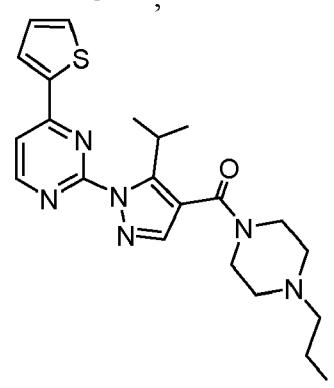
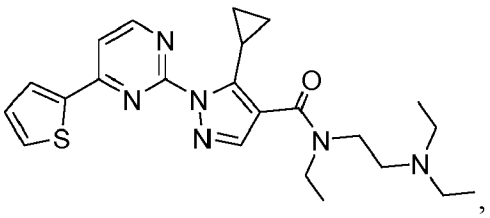
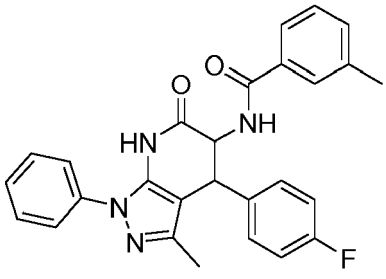
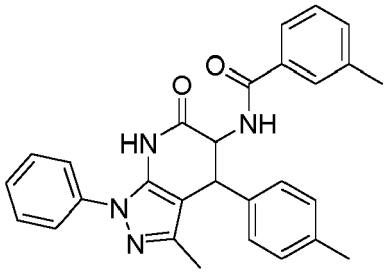
En el presente documento se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos dados a conocer. Es decir, puede proporcionarse una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos un producto de un método dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En diversos aspectos, el compuesto de la composición farmacéutica es un solvato o polimorfo de un compuesto o producto dado a conocer de un método de fabricación dado a conocer.

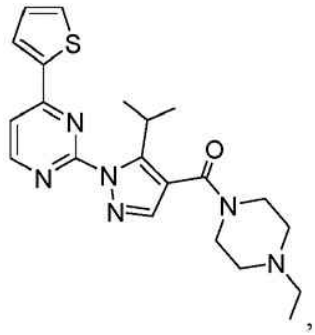
En el presente documento se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto seleccionado de un compuesto de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7. Es decir, puede proporcionarse una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto seleccionado de un compuesto de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos un producto de un método dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En diversos aspectos, el compuesto de la composición

farmacéutica es un solvato o polimorfo de un compuesto seleccionado de un compuesto de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7 o producto de un método de fabricación dado a conocer.

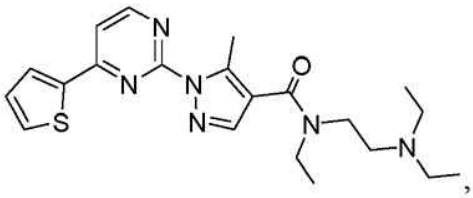
En un aspecto, se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la cantidad eficaz de la composición farmacéutica es una cantidad terapéuticamente eficaz. En otro aspecto adicional, la cantidad eficaz de la composición farmacéutica es una cantidad profilácticamente eficaz.

En un aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende un compuesto dado a conocer. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica comprende un producto de un método de fabricación dado a conocer.

En un aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 50.000 nM. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 30.000 nM. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 20.000 nM. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 10.000 nM. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 5.000 nM. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 2.500 nM. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 1.000 nM. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 500 nM. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica presenta inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 250 nM. En otro aspecto adicional, la inhibición de la composición farmacéutica de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente 100 nM.

En un aspecto, la composición farmacéutica se usa para tratar a un mamífero. En otro aspecto adicional, el mamífero es un ser humano. En un aspecto adicional, al mamífero se le ha diagnosticado una necesidad de tratamiento del trastorno antes de la etapa de administración. En un aspecto adicional, se ha identificado que el mamífero necesita tratamiento para el trastorno. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un trastorno neurológico y/o psiquiátrico. En otro aspecto adicional, el trastorno se asocia con una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12. En otro aspecto adicional, el trastorno se asocia con una disfunción de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1.

En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un trastorno de proliferación celular incontrolada. En otro aspecto adicional, el trastorno de proliferación celular incontrolada asociado con la interacción de DCN1-UBC12. En otro aspecto adicional, el trastorno de la proliferación celular incontrolada asociado con la ruta de culina-RING ligasa mediada por DCN1. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un cáncer.

En diversos aspectos, la composición farmacéutica se usa para tratar un carcinoma de células escamosas. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un carcinoma de células escamosas metastásico. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un carcinosarcoma uterino. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un rabdomiosarcoma, glioblastoma, medulablastoma u osteosarcoma embrionario. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un tumor suprarrenal. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un tumor sólido.

En diversos aspectos, la composición farmacéutica se usa para tratar una tumor maligno hematológico. En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar una leucemia, linfoma o mieloma. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar linfoma múltiple o linfoma no Hodgkin de células B. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar el mieloma múltiple. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar leucemia mieloide aguda.

En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un cáncer de pulmón, cuello uterino, ovario, útero, esófago, próstata o cabeza y cuello. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un cáncer de pulmón, cuello uterino, esófago, útero o próstata.

En un aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un cáncer de pulmón. En otro aspecto adicional, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto adicional, la composición farmacéutica se usa para tratar un carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado de células grandes.

En diversos aspectos, la composición farmacéutica se usa para tratar un trastorno neurodegenerativo.

En diversos aspectos, la composición farmacéutica se usa para tratar una infección bacteriana o viral.

En diversos aspectos, la composición farmacéutica se usa para anticoncepción masculina.

En un aspecto adicional, el trastorno está asociado con la interacción de DCN1-UBC12. En otro aspecto adicional, el trastorno está asociado con la ruta de culina-RING ligasa mediada por DCN1.

En ciertos aspectos, las composiciones farmacéuticas dadas a conocer comprenden los compuestos dados a conocer (incluyendo sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos) como principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros componentes terapéuticos o adyuvantes. Las presentes composiciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópico y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá del huésped particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que está administrándose el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre (-ico y -oso), férrico, ferroso, litio, magnesio, manganeso (-ico y -oso), potasio, sodio, zinc y sales similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas de que se producen de manera natural y sintetizadas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales pueden formarse sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N’-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables” incluye ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos, y sales preparadas a partir de los mismos, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

En la práctica, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de esta invención pueden combinarse como principio activo en mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El portador puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento pueden presentarse como unidades diferenciadas adecuadas para administración oral tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo. Además, las composiciones pueden presentarse como un polvo, como gránulos, como una disolución, 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 expuestas anteriormente, los compuestos de la invención, y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) de los mismos, también pueden administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, tales métodos incluyen una etapa de asociar el principio activo con el portador que constituye uno o más componentes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme e íntima el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos. El producto puede entonces conformarse convenientemente en la presentación deseada.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento pueden incluir un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden incluirse en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos.

El portador farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Los ejemplos de portadores sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Los ejemplos de portadores gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, puede emplearse cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, pueden usarse agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y disoluciones; mientras que pueden usarse portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes, y similares para formar preparaciones sólidas orales tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, comprimidos y cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas mediante las cuales se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Un comprimido que contiene la composición dada a conocer en el presente documento puede prepararse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes o adyuvantes accesorios. Los comprimidos sometidos a compresión pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el principio activo en una forma fluida tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento comprenden un compuesto de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables del mismo) como principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Las presentes composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dependerá del huésped particular, y la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que está administrándose el principio activo. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento adecuadas para administración parenteral pueden prepararse como disoluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Puede incluirse un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Además, puede incluirse un conservante para prevenir el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de tales disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser fluida de manera eficaz para una fácil inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por lo tanto, preferiblemente deben conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales, y mezclas adecuadas de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento pueden estar en una forma adecuada para uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, ungüento, loción, polvo para espolvorear, enjuagues bucales, gargarismos, y similares. Además, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones pueden prepararse utilizando un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, a través de métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento pueden estar en una forma adecuada para administración rectal, el portador es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitarias. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los supositorios pueden formarse convenientemente mezclando en primer lugar la composición con el/los) portador(es)

ablandado(s) o fundido(s) seguido de enfriamiento y conformación en moldes.

Además de los componentes portadores mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más componentes portadores adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, pueden incluirse otros adyuvantes para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto. Composiciones que contienen un compuesto de la invención, y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden prepararse en forma de polvo o concentrado líquido.

En las condiciones de tratamiento que requieren la inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con un nivel de dosificación apropiado, generalmente será de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día y pueden administrarse en dosis individuales o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; más preferiblemente de 0,5 a 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5,0 o de 5,0 a 50 mg/kg al día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio 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 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosis del paciente que va a tratarse. El compuesto puede administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Se entiende, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores. Tales factores incluyen la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente. Otros factores incluyen el momento y la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el tipo y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

La presente divulgación se dirige además a un método para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente (por ejemplo, tratamiento de uno o más trastornos asociados con una inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 con una CI_{50} de menos de aproximadamente la disfunción) en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) que comprende combinar uno o más compuestos, productos o composiciones dados a conocer con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, la divulgación se refiere a un método para fabricar un medicamento que comprende combinar al menos un compuesto dado a conocer o al menos un producto dado a conocer con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, que habitualmente se aplican en el tratamiento de las afecciones patológicas mencionadas anteriormente.

Se entiende que las composiciones dadas a conocer pueden prepararse a partir de los compuestos dados a conocer. También se entiende que las composiciones dadas a conocer pueden emplearse en los métodos de uso dados a conocer.

E. Métodos de uso de los compuestos y las composiciones

Las enfermedades y trastornos que implican proliferación celular incontrolada o sobreproliferación celular que pueden tratarse o prevenirse incluyen, pero no se limitan a, cánceres, afecciones premalignas (por ejemplo, hiperplasia, metaplasia y displasia), tumores benignos, trastornos hiperproliferativos y trastornos disproliferativos benignos. El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anómalas derivadas de un tejido normal dado, invasión de tejidos adyacentes por estas células anómalas y transmisión linfática o sanguínea. Los tumores malignos y trastornos relacionados que pueden tratarse, prevenir, manejarse, mejorarse, particularmente cáncer metastásico, mediante la administración de un compuesto de la invención que inhibe la función ceramidasa como se comenta a continuación (para una revisión de tales trastornos, véase Fishman *et al.*, 1985, Medicine, 2ª ed., J. B. Lippincott Co., Filadelfia).

En un aspecto, los cánceres y trastornos relacionados que pueden tratarse o prevenirse mediante métodos y composiciones dados a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: un carcinoma de células escamosas, un carcinoma metastásico de células escamosas, un carcinoma de pulmón de células no pequeñas, un carcinosarcoma uterino, un rabdomiosarcoma embrionario, un glioblastoma, un medulablastoma, un osteosarcoma o un tumor suprarrenal.

En un aspecto adicional, los cánceres y trastornos relacionados que pueden tratarse o prevenirse mediante los métodos y composiciones dados a conocer en el presente documento incluyen un cáncer de pulmón, cuello uterino, ovario, útero, esófago, próstata o cabeza y cuello.

En un aspecto adicional, los cánceres y trastornos relacionados que pueden tratarse o prevenirse mediante los métodos y composiciones dados a conocer en el presente documento incluyen un cáncer de pulmón, tal como un cáncer de pulmón de células no pequeñas, incluyendo, pero sin limitarse a un carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado de células grandes.

En un aspecto adicional, los cánceres y trastornos relacionados que pueden tratarse o prevenirse mediante los métodos y composiciones dados a conocer en el presente documento incluyen una neoplasia hematológica tal como una leucemia, un linfoma, un mieloma, un linfoma múltiple, un linfoma no Hodgkin de linfocitos B o una leucemia mieloide aguda.

En un aspecto adicional, los compuestos y/o composiciones dados a conocer pueden ser útiles para el tratamiento de un cáncer, incluyendo, pero sin limitarse a, leucemia, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia, leucemia crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica, policitemia vera, linfoma, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de la cadena pesada, tumores sólidos, sarcomas y carcinomas, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer de cuello uterino, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma. Para una revisión de tales trastornos, véase Fishman *et al.*, 1985, Medicine, 2ª Ed., J.B. Lippincott Co., Filadelfia).

En un aspecto adicional, los cánceres y trastornos relacionados que pueden tratarse o prevenirse mediante los métodos y composiciones dados a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, a los siguientes: leucemia, incluyendo, pero sin limitarse a, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda; leucemia mielocítica aguda, incluyendo, pero sin limitarse a, mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico; leucemia crónica, incluyendo, pero sin limitarse a, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia; policitemia vera; linfomas, incluyendo, pero sin limitarse a, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin; mieloma, incluyendo, pero sin limitarse a, mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular; macroglobulinemia de Waldenstrom; gammapatía monoclonal de importancia indeterminada; gammapatía monoclonal benigna; enfermedad de la cadena pesada; sarcomas óseos y de tejido conjuntivo, incluyendo, pero sin limitarse a, sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma óseo, cordoma, sarcoma perióstico, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, neurilemoma, rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial; tumor cerebral, incluyendo, pero sin limitarse a, glioma, astrocitoma, glioma del tronco encefálico, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, linfoma cerebral primario; cáncer de mama, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, carcinoma lobular (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; cáncer suprarrenal, incluyendo, pero sin limitarse a, feocromocitoma y carcinoma suprarrenal; cáncer de tiroides, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; cáncer pancreático, incluyendo, pero sin limitarse a, insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina y tumor carcinoide o de células de islotes; cánceres hipofisarios, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insípida; cáncer de ojo, incluyendo, pero sin limitarse a, melanoma ocular tal como melanoma de iris, melanoma coroideo y melanoma del cuerpo ciliar, y retinoblastoma; cáncer vaginal, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma; cáncer vulvar, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma y enfermedad de Paget; cáncer de cuello uterino, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma; cáncer uterino, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; cánceres de ovario, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma epitelial de ovario, tumor límite, tumor de células germinales y tumor estromal; cáncer esofágico, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de células de avena (células pequeñas); cáncer de estómago, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, fungoso (polipoide), ulceroso, de extensión superficial, de propagación difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; cáncer de colon; cáncer rectal; cáncer de hígado, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma, cáncer de vesícula biliar, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma; colangiocarcinoma, incluyendo, pero sin limitarse a, papilar, nodular y difuso; cáncer de pulmón, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer testicular,

incluyendo, pero sin limitarse a, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma de teratoma y coriocarcinoma (tumor del saco vitelino); cáncer de próstata, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, leiomiosarcoma y rabdomiosarcoma; cánceres penales; cáncer oral, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células escamosas; cánceres basales; cáncer de glándulas salivales, incluyendo, pero sin limitarse a, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoidequístico; cáncer de faringe, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de células escamosas y verrucoso; cáncer de piel, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de diseminación superficial, melanoma nodular, melanoma maligno de lentigo y melanoma lentiginoso acral; cáncer de riñón, incluyendo, pero sin limitarse a, cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefroma, fibrosarcoma y cáncer de células transicionales (pelvis renal y/o útero); tumor de Wilms; cáncer de vejiga, incluyendo, pero sin limitarse a, carcinoma de células transicionales, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, carcinosarcoma. Además, el cáncer incluye mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (para una revisión de tales trastornos, véase Fishman *et al.*, 1985, Medicine, 2ª Ed., J. B. Lippincott Co., Filadelfia y Murphy *et al.*, 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U. S. A, Inc., Estados Unidos de América).

También se proporciona un método de uso de un compuesto, composición o medicamento dado a conocer. En un aspecto, el método de uso está dirigido al tratamiento de un trastorno. En un aspecto adicional, los compuestos dados a conocer pueden usarse como agentes individuales o en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente para los que el compuesto u otros fármacos tienen utilidad, donde la combinación de fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. El(los) otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse por una vía y en una cantidad comúnmente usada, por lo tanto, de manera simultánea o secuencial con un compuesto dado a conocer. Cuando un compuesto dado a conocer se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga tales fármacos y el compuesto dado a conocer. Sin embargo, la terapia de combinación también puede administrarse en programas superpuestos. También se prevé que la combinación de uno o más principios activos y un compuesto dado a conocer pueda ser más eficaz que cualquiera de ellos como agente individual.

En diversos aspectos, los métodos y composiciones dados a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar un trastorno neurodegenerativo.

En diversos aspectos, los métodos y composiciones dados a conocer en el presente documento pueden usarse para tratar una infección bacteriana o viral.

En diversos aspectos, los métodos y composiciones dados a conocer en el presente documento pueden usarse para anticoncepción masculina.

1. Métodos de tratamiento

Los compuestos dados a conocer en el presente documento son útiles para tratar, prevenir, mejorar, controlar o reducir el riesgo de una variedad de trastornos en un paciente o sujeto que se beneficiarían de la inhibición de la interacción de DCN1-UBC12. En un aspecto, un tratamiento puede incluir la interacción de DCN1-UBC12 en un grado eficaz para inhibir la ruta NEDD8/CUL. Por lo tanto, un trastorno puede estar asociado con la ruta de NEDD8/CUL. En un aspecto, se proporciona un método de tratamiento o prevención de un trastorno en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto dado a conocer; al menos una composición farmacéutica dada a conocer; y/o al menos un producto dado a conocer en una dosificación y cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto.

También se proporcionan métodos para el tratamiento de uno o más trastornos, para los cuales se predice que la inhibición de la interacción de DCN1-UBC12 es beneficiosa, en un sujeto que comprenden la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto dado a conocer; al menos una composición farmacéutica dada a conocer; y/o al menos un producto dado a conocer en una dosificación y cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto.

También se proporcionan métodos para el tratamiento de uno o más trastornos, para los cuales se predice que la inhibición de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1 es beneficiosa, en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto al menos un compuesto dado a conocer; al menos una composición farmacéutica dada a conocer; y/o al menos un producto dado a conocer en una dosificación y cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto.

En el presente documento se da a conocer el uso de composiciones químicas descritas para tratar enfermedades o trastornos en pacientes (preferiblemente humanos) en los que se predeciría que la inhibición de la interacción o intervención de DCN1-UBC12 en una disfunción de la interacción de DCN1-UBC12 tiene un efecto terapéutico, por ejemplo, un cáncer o un trastorno neurodegenerativo, administrando uno o más compuestos o productos dados a conocer.

En un aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir una infección bacteriana o viral, que comprende: administrar a un sujeto al menos un compuesto dado a conocer; al menos una composición farmacéutica dada a conocer; y/o al menos un producto dado a conocer en una dosificación y cantidad eficaces para tratar el trastorno en el sujeto.

También se proporciona un método para el tratamiento de un trastorno en un mamífero que comprende la etapa de administrar al mamífero al menos un compuesto, composición o medicamento dado a conocer.

Los compuestos son además útiles en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones indicados en el presente documento. Los compuestos son además útiles en un método para la prevención, tratamiento, control, mejora o reducción del riesgo de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente en combinación con otros agentes.

La presente divulgación se refiere además a la administración de un inhibidor de la interacción de DCN1-UBC12 para mejorar los resultados del tratamiento en el contexto de la terapia contra el cáncer. Es decir, en un aspecto, la divulgación se refiere a un método coterapéutico que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad y dosificación eficaces de al menos un compuesto de la invención en relación con la terapia contra el cáncer.

En un aspecto adicional, la administración mejora los resultados del tratamiento en el contexto de la terapia contra el cáncer, por ejemplo, intervención quirúrgica, terapia quimioterápica o radioterapia para el tratamiento del cáncer. La administración en relación con la terapia contra el cáncer puede ser continua o intermitente. La administración no necesita ser simultánea con la terapia y puede ser antes, durante y/o después de la terapia. Por ejemplo, la terapia contra el cáncer puede proporcionarse en el plazo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días antes o después de la administración del compuesto. Como ejemplo adicional, el cáncer puede proporcionarse en el plazo de 1, 2, 3 o 4 semanas antes o después de la administración del compuesto. Como otro ejemplo adicional, la terapia contra el cáncer puede proporcionar antes o después de la administración en el plazo de un período de tiempo de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 semividas del compuesto administrado.

En un aspecto, los compuestos dados a conocer pueden usarse en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, prevención, control, mejora o reducción del riesgo de enfermedades o afecciones para las que los compuestos dados a conocer u otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquier fármaco solo. Dicho(s) otro(s) fármaco(s) puede(n) administrarse por una vía y en una cantidad comúnmente usada para la misma, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga tales otros fármacos y un compuesto dado a conocer. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que un compuesto dado a conocer y uno o más de otros fármacos se administran en diferentes programas superpuestos. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más principios activos adicionales, los compuestos dados a conocer y los otros principios activos pueden usarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa individualmente.

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos adicionales, además de un compuesto de la presente invención.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto dado a conocer no solo con otro compuesto activo, sino también con dos o más compuestos activos adicionales. Del mismo modo, los compuestos dados a conocer pueden usarse en combinación con otros fármacos que se usan en la prevención, tratamiento, control, mejor, o reducción del riesgo de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos dados a conocer. Tales otros fármacos pueden administrarse por una vía y en una cantidad comúnmente usada para la misma, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además de un compuesto dado a conocer. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que también contienen uno o más principios activos adicionales, además de un compuesto de la presente invención.

La razón en peso de un compuesto dado a conocer con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con otro agente, la razón en peso de un compuesto descrito con respecto al otro agente generalmente oscilará entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, preferiblemente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos generalmente también estarán dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

En tales combinaciones, un compuesto dado a conocer y otros agentes activos pueden administrarse por separado o en conjunto. Además, la administración de un elemento puede ser antes de, simultánea a o posterior a la

administración de otro(s) agente(s).

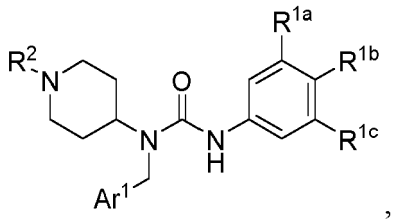
En consecuencia, los presentes compuestos pueden usarse solos o en combinación con otros agentes que se sabe que son beneficiosos en las indicaciones sujeto u otros fármacos que afectan a receptores o enzimas que aumentan la eficacia, seguridad, conveniencia, o reducen los efectos secundarios no deseados o la toxicidad de los compuestos dados a conocer. El compuesto sujeto y el otro agente pueden coadministrarse, o bien en terapia concomitante o bien en una combinación fija.

Por lo tanto, en un aspecto, la divulgación se refiere a métodos para inhibir la interacción de DCN1-UBC12 en al menos una célula, que comprenden la etapa de poner en contacto la al menos una célula con al menos un compuesto de la invención, en una cantidad eficaz para inhibir la interacción de DCN1-UBC12 en la al menos una célula. En un aspecto adicional, la célula es de mamífero, por ejemplo, ser humano. En un aspecto adicional, la célula se ha aislado de un sujeto antes de la etapa de contacto. En un aspecto adicional, el contacto es a través de administración a un sujeto.

a. Tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada

En diversos aspectos, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1. En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la interacción de DCN1-UBC12. En un aspecto adicional, el compuesto usado en el tratamiento del trastorno de proliferación celular incontrolada es al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad eficaz de al menos un producto de un método de fabricación dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto adicional, el compuesto usado en el tratamiento del trastorno de proliferación celular incontrolada es al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

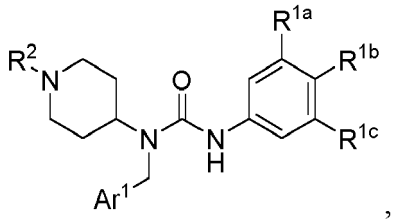
Por lo tanto, en un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar un trastorno de proliferación celular incontrolada, comprendiendo el método la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



,

en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); y en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

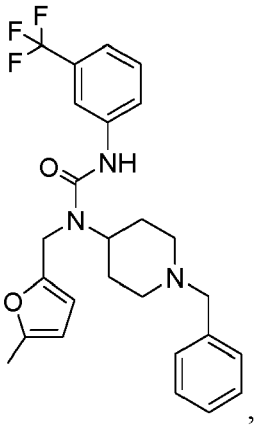
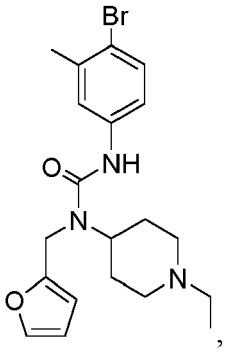
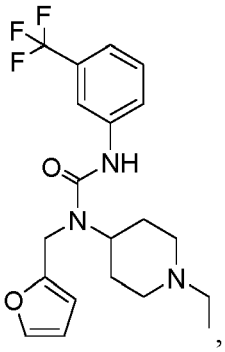
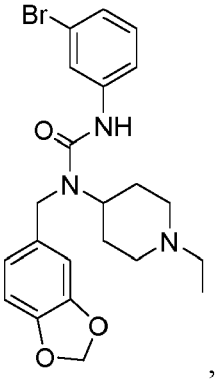
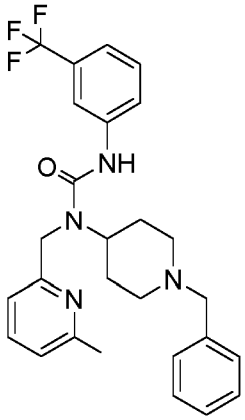
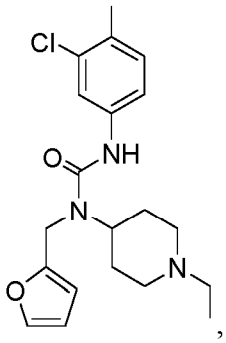
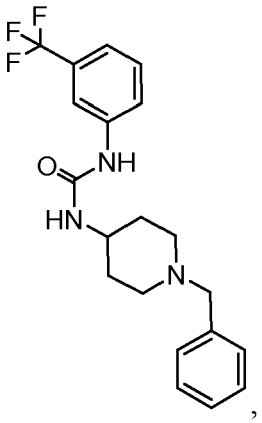
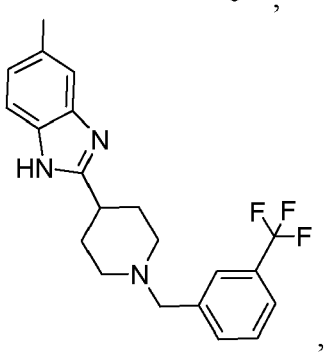
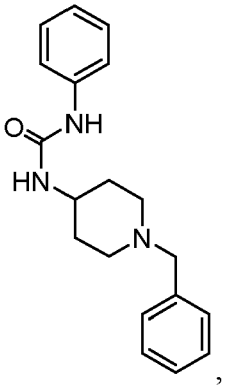
En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar un trastorno de proliferación celular incontrolada, comprendiendo el método la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

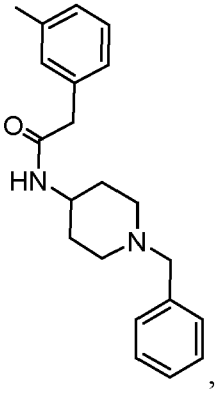
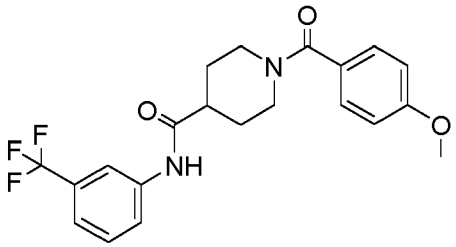
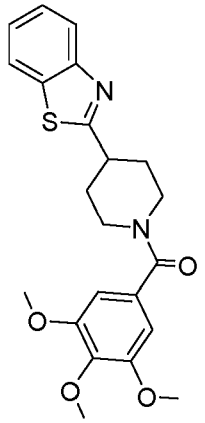
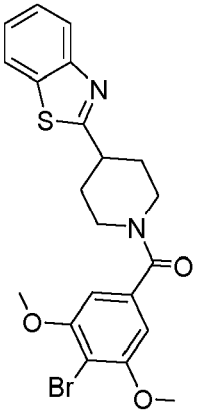
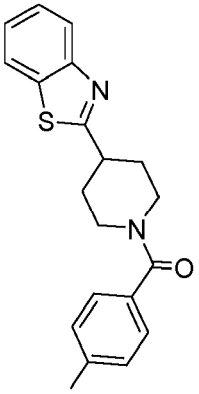
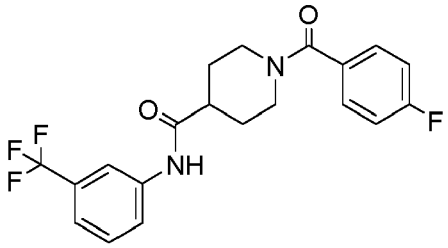
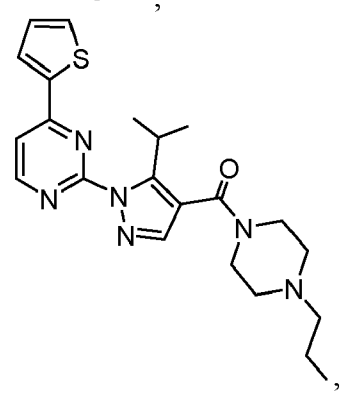
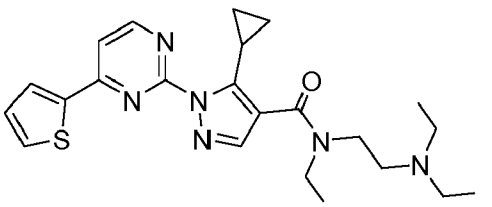
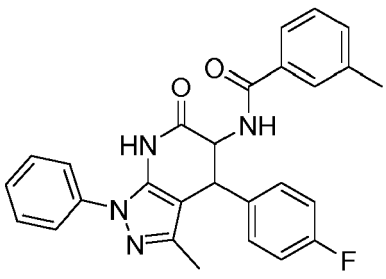
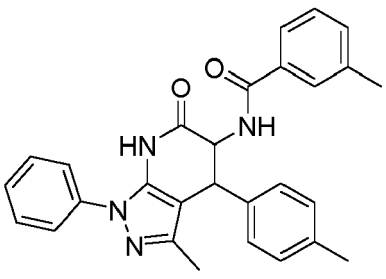


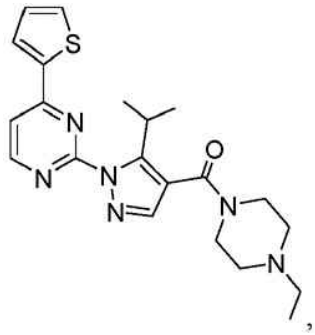
,

en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); y en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

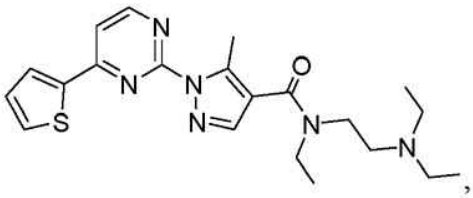
En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar un trastorno de proliferación celular incontrolada, comprendiendo el método la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto adicional, el compuesto se administra a un mamífero, y el mamífero es un ser humano. En otro aspecto adicional, al mamífero se le ha diagnosticado una necesidad de tratamiento del trastorno de proliferación celular incontrolada antes de la etapa de administración. En otro aspecto adicional, el método para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada comprende además la etapa de identificar a un mamífero que necesita tratamiento del trastorno de proliferación celular incontrolada.

En un aspecto adicional, el trastorno de la proliferación celular incontrolada es un cáncer. En otro aspecto adicional, el cáncer es un carcinoma de células escamosas. En otro aspecto adicional, el carcinoma de células escamosas es un carcinoma de células escamosas metastásico. En otro aspecto adicional, el carcinoma de células escamosas es un carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

En un aspecto adicional, el cáncer es un carcinosarcoma uterino. En otro aspecto adicional, el cáncer es un rabdomiosarcoma embrionario, un glioblastoma, un medulablastoma o un osteosarcoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor suprarrenal.

En un aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido.

En un aspecto adicional, el cáncer es un tumor maligno hematológico. En otro aspecto adicional, el tumor maligno hematológico es una leucemia, un linfoma o un mieloma. En otro aspecto adicional, el linfoma es linfoma múltiple o linfoma no Hodgkin de células B. En otro aspecto adicional, el mieloma es mieloma múltiple. En otro aspecto adicional, la leucemia es leucemia mieloide aguda.

En un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de pulmón, cuello uterino, ovario, útero, esófago, próstata o cabeza y cuello. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de pulmón, cuello uterino, esófago, útero o próstata.

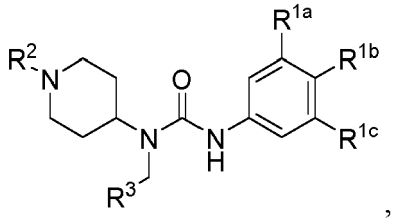
En un aspecto adicional, el método para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular incontrolada es un tratamiento para el cáncer de pulmón. En otro aspecto adicional, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto adicional, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es un carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado de células grandes.

b. Tratamiento de un trastorno neurodegenerativo

En diversos aspectos, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1. En diversos aspectos, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la interacción de DCN1-UBC12. En un aspecto adicional, el compuesto usado en el tratamiento del trastorno neurodegenerativo es al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad eficaz de al menos un producto de un método de fabricación dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto adicional, el compuesto usado en el tratamiento del trastorno neurodegenerativo es al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7. En un aspecto adicional, el compuesto se administra a un mamífero, y el mamífero es un ser humano. En otro aspecto adicional, al mamífero se le ha diagnosticado una necesidad de tratamiento del trastorno neurodegenerativo antes de la etapa de administración. Los ejemplos de trastornos neurodgenerativos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA/enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinal y bulbar, paraparesia espástica familiar, enfermedad de Machado Joseph, ataxia de Friedreich y enfermedad de cuerpos de Lewy.

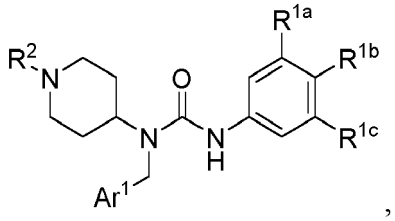
Por lo tanto, en un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar un trastorno neurodegenerativo, comprendiendo el método la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una

estructura representada por una fórmula:



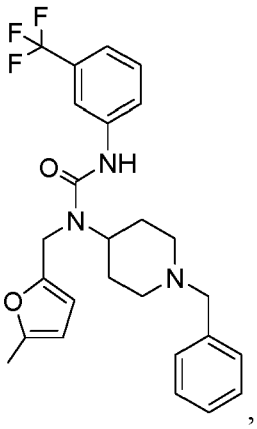
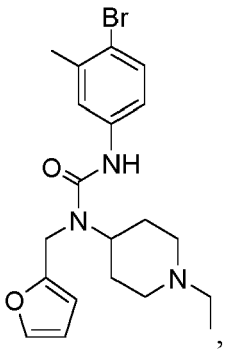
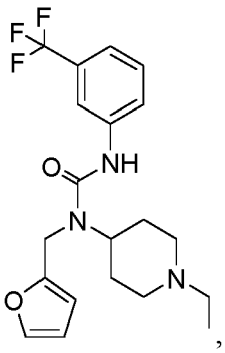
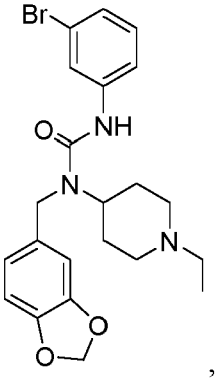
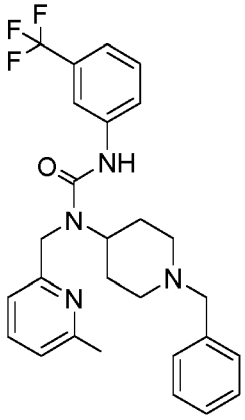
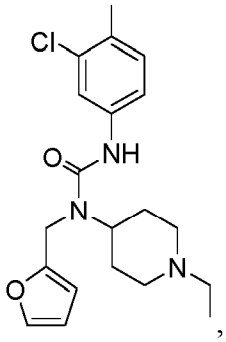
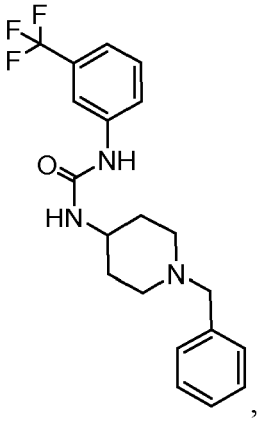
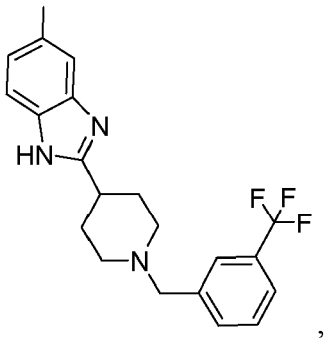
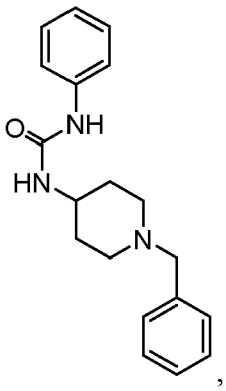
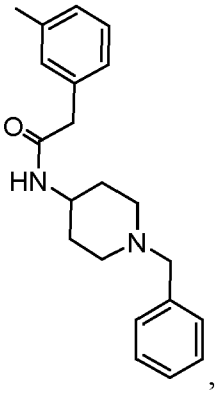
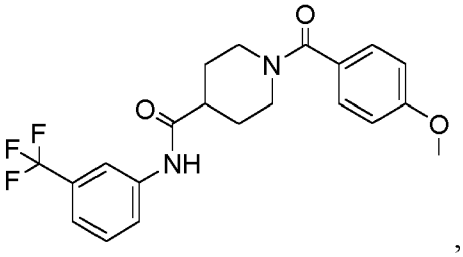
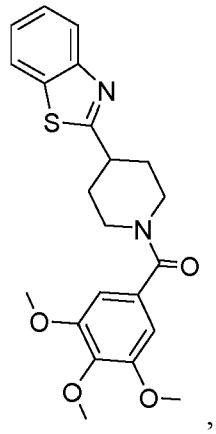
en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$,$-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3, $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo, $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico) o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y en donde R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$; en donde R^3 es alquilo C_1-C_8; alcoxialquilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8); o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1; y en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

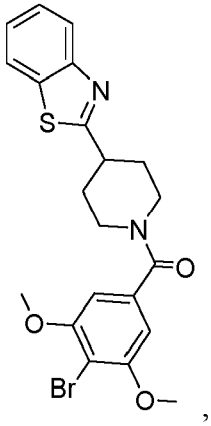
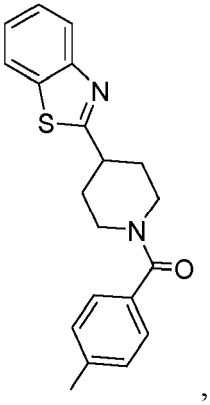
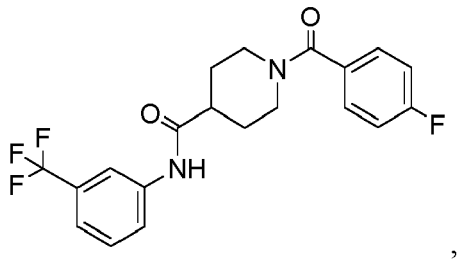
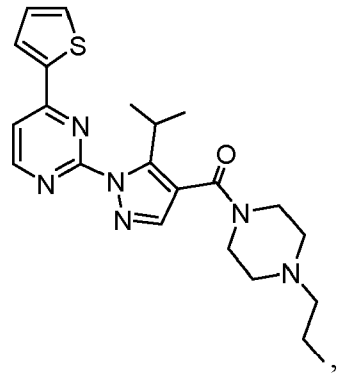
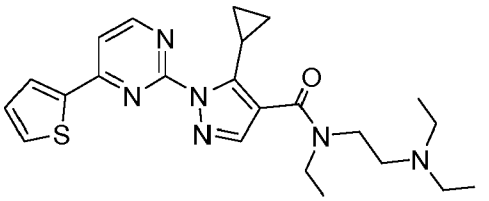
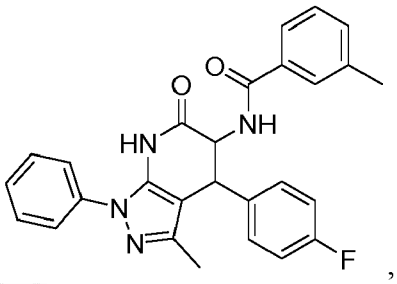
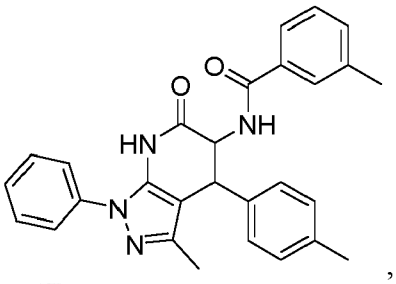
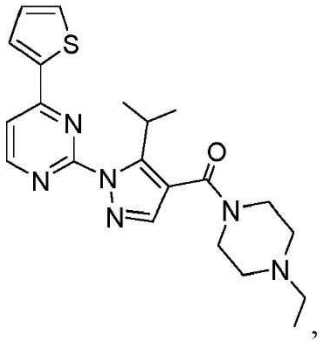
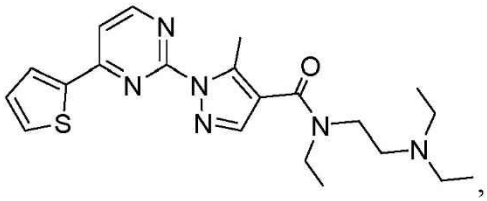
En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar un trastorno neurodegenerativo, comprendiendo el método la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); y en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar un trastorno neurodegenerativo, comprendiendo el método la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,
y

,

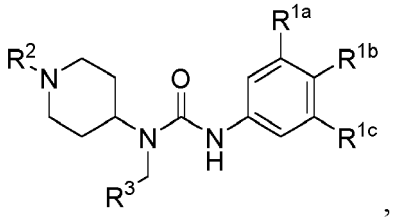
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

c. Tratamiento de una infección viral o bacteriana

En diversos aspectos, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento de una infección viral o bacteriana, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1. En diversos aspectos, la divulgación se refiere a un método para el tratamiento de una infección viral o bacteriana, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la interacción de DCN1-UBC12. En un aspecto adicional, el compuesto usado en el tratamiento de una infección viral o bacteriana es al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad eficaz de al menos un producto de un método de fabricación dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto adicional,

el compuesto usado en el tratamiento de una infección viral o bacteriana es al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7. En un aspecto adicional, el compuesto se administra a un mamífero, y el mamífero es un ser humano. En otro aspecto adicional, al mamífero se le ha diagnosticado una necesidad de tratamiento de una infección viral o bacteriana antes de la etapa de administración. Los ejemplos de infecciones virales incluyen, pero no se limitan a, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), gripe, varicela, mononucleosis infecciosa, paperas, sarampión, rubéola, zóster, ébola, gastroenteritis viral, hepatitis viral, meningitis viral, metaneumovirus humano, virus paragripal humano tipo 1, virus paragripal tipo 2, virus paragripal tipo 3, virus sincitial respiratorio y neumonía viral. Los ejemplos de infecciones bacterianas incluyen, pero no se limitan a, *M. tuberculosis, M. bovis,* cepa de *M. bovis* BCG, subcepas de BCG, *M. avium, M. intracellulare, M. africanum, M. kansasii, M. marinum, M. ulcerans, M. avium* subespecie *paratuberculosis, Nocardia asteroides,* otras especies de *Nocardia*, *Legionella pneumophila,* otras especies de *Legionella*, *Salmonella typhi,* otras especies de *Salmonella*, especies de *Shigella*, *Yersinia pestis, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida,* otras especies de *Pasteurella, Actinobacillus pleuropneumoniae, Listeria monocytogenes, Listeria ivanovii, Brucella abortus,* otras especies de *Brucella*, *Cowdria ruminantium, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetti,* otras especies de *Rickettsial*, especies de *Ehrlichia*, *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae, Bacillus anthracis, Escherichia coli, Vibrio cholerae,* especies de *Campylobacter*, *Neiserria meningitidis, Neiserria gonorrhea, Pseudomonas aeruginosa,* otras especies de *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi,* otras especies de *Hemophilus species, Clostridium tetani,* otras especies de *Clostridium*, *Yersinia enterolitica* y otras especies de *Yersinia*.

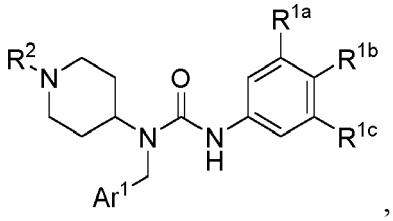
Por lo tanto, en un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar una infección viral o bacteriana, comprendiendo el método la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



,

en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3, $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo, $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico) o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y en donde R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$; en donde R^3 es alquilo C_1-C_8; alcoxialquilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8); o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1; y en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar una infección viral o bacteriana, comprendiendo el método la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

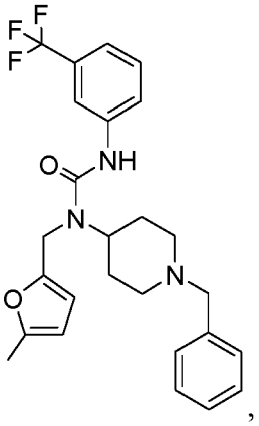
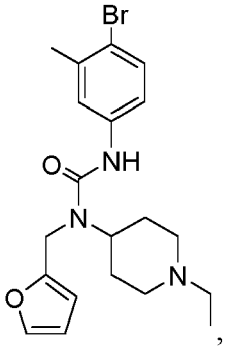
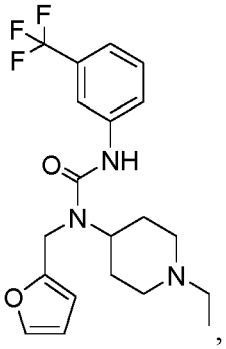
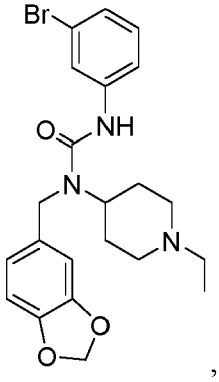
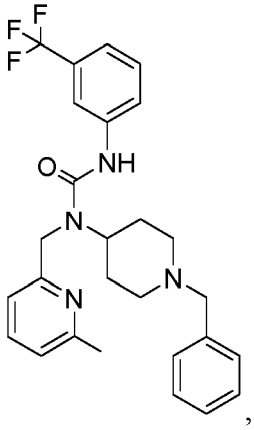
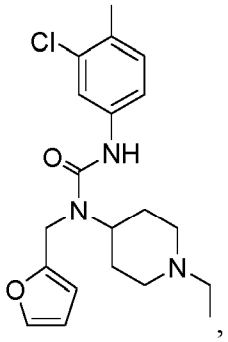
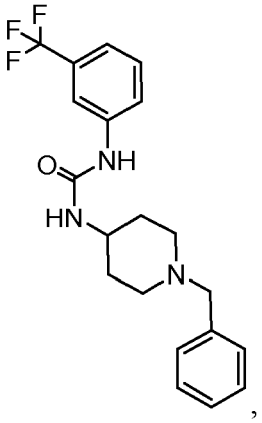
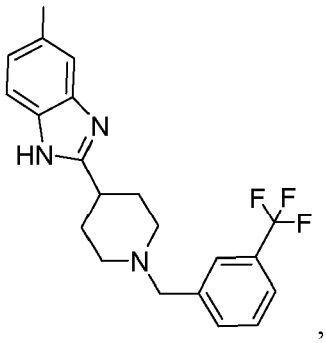
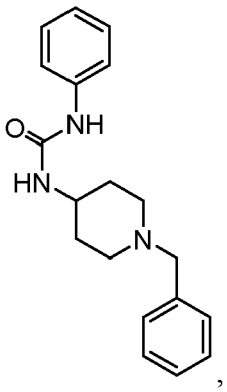


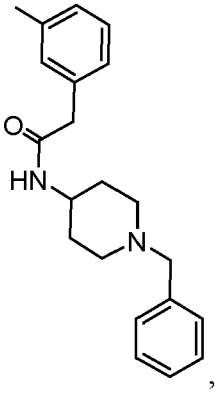
,

en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo,

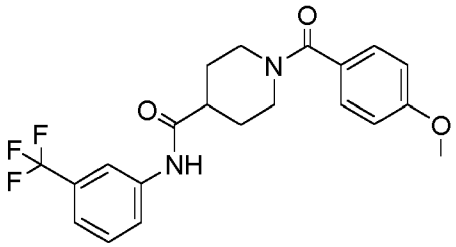
cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); y en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar una infección viral o bacteriana, comprendiendo el método la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de:

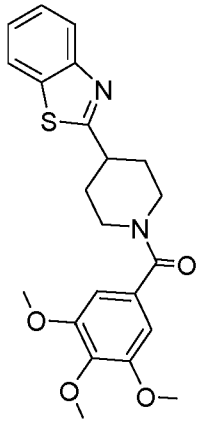

,

,

,

,

,

,

,

,

,



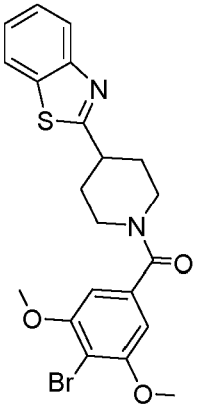
,



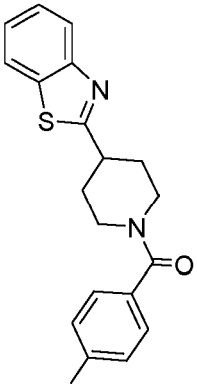
,



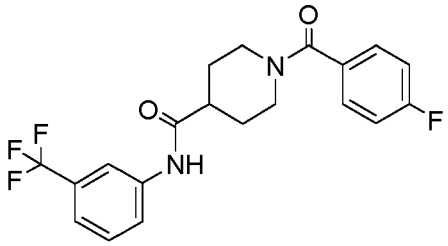
,



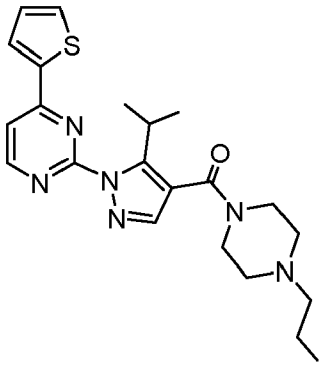
,



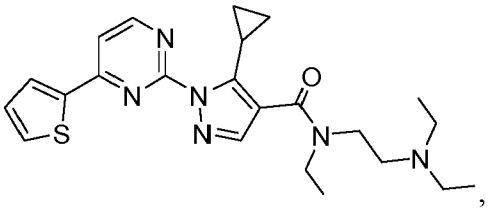
,



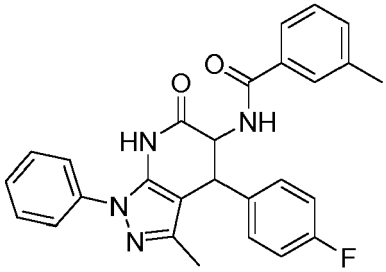
,



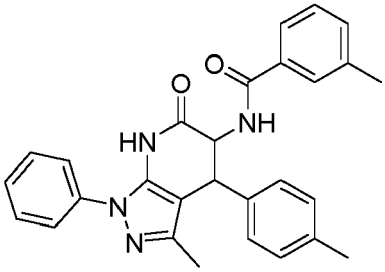
,



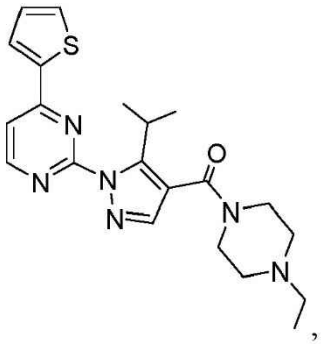
,



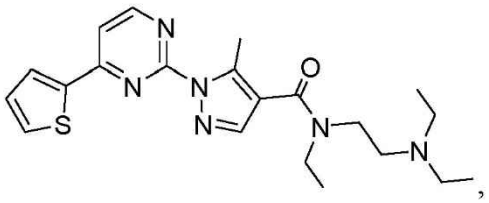
,



,



y

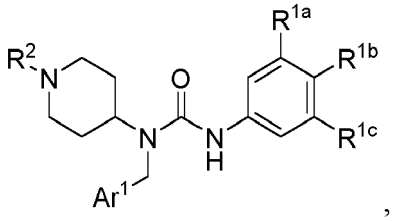


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

d. Anticoncepción masculina

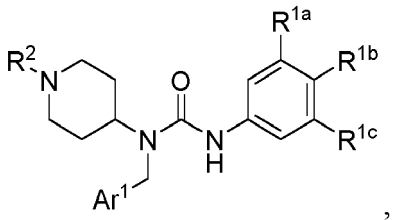
En diversos aspectos, la divulgación se refiere a un método para la anticoncepción masculina, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1. En diversos aspectos, la divulgación se refiere a un método para la anticoncepción masculina, que comprende la etapa de administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la interacción de DCN1-UBC12. En un aspecto adicional, el compuesto usado para la anticoncepción masculina es al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad eficaz de al menos un producto de un método de fabricación dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto adicional, el compuesto utilizado para la anticoncepción masculina es al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7. En un aspecto adicional, el compuesto se administra a un mamífero, y el mamífero es un ser humano.

Por lo tanto, en un aspecto, se dan a conocer métodos anticonceptivos que comprenden la etapa de administrar a un mamífero macho una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:



en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); y en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

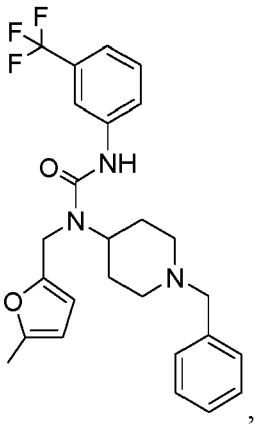
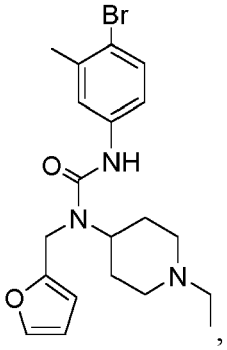
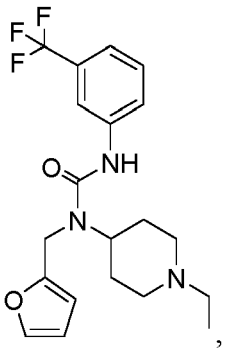
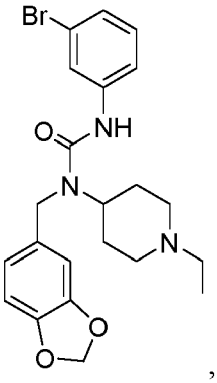
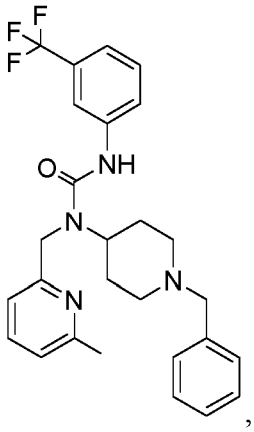
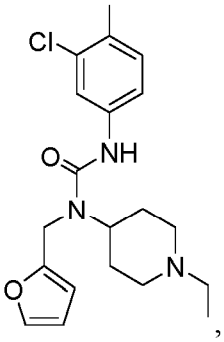
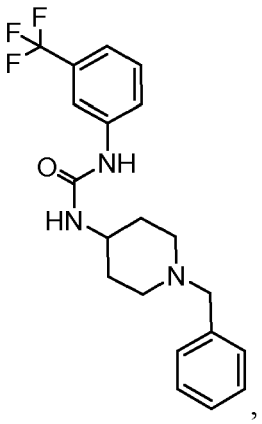
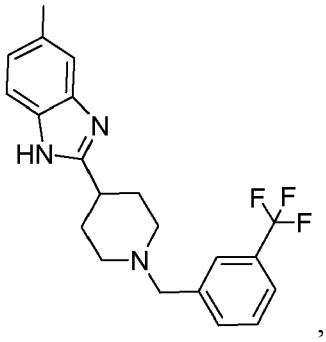
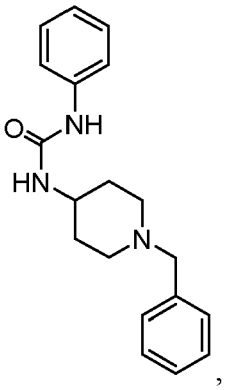
En un aspecto, se dan a conocer métodos anticonceptivos que comprenden la etapa de administrar a un mamífero macho una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto que tiene una estructura representada por una fórmula:

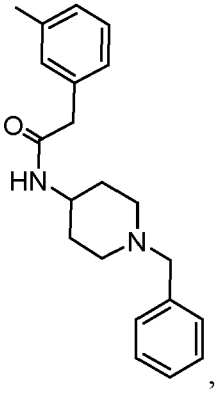
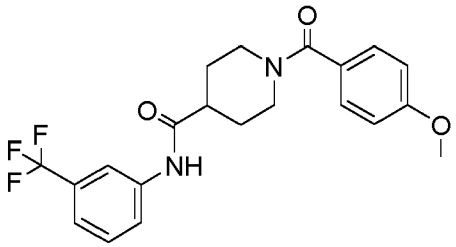
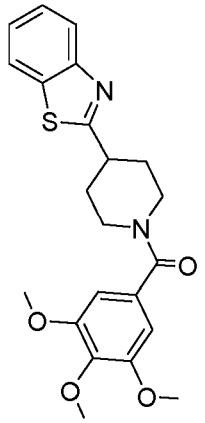
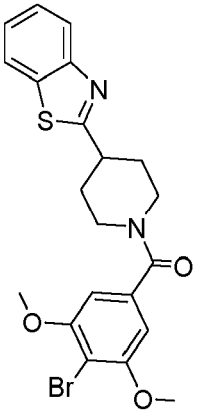
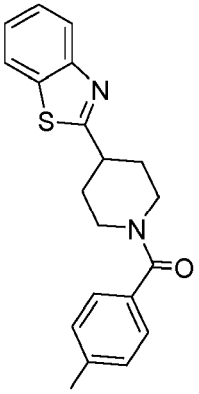
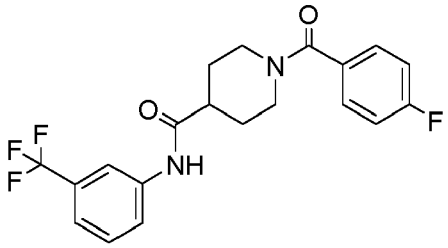
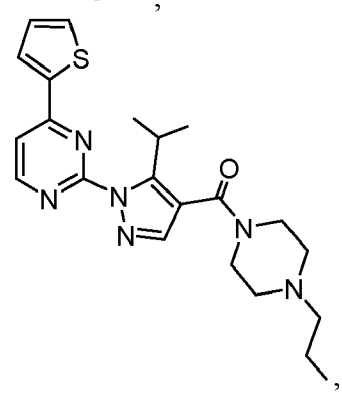
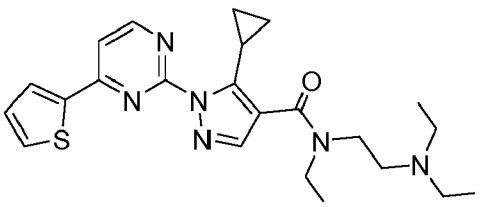
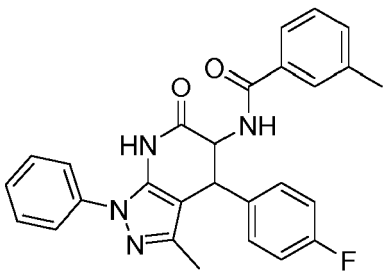
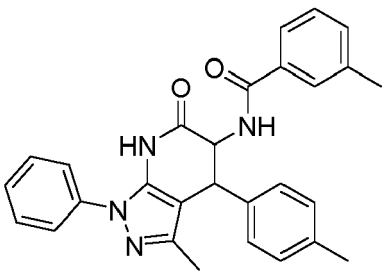


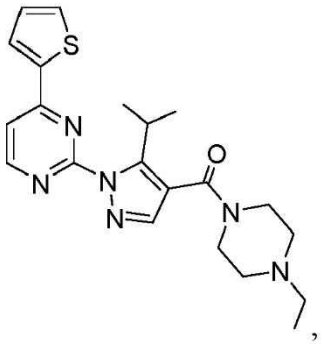
en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, -

CHF_2, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo) o -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo); y en donde Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

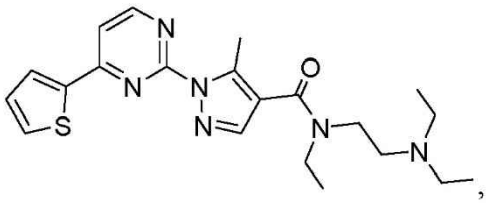
En un aspecto, se dan a conocer métodos anticonceptivos que comprenden la etapa de administrar a un mamífero macho una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto seleccionado de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



y



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

e. Inhibición en al menos una célula de la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1

En un aspecto, la divulgación se refiere a un método para inhibir en al menos una célula la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1, que comprende la etapa de poner en contacto la al menos una célula con una cantidad eficaz de al menos un compuesto que es un inhibidor de la interacción de DCN1-UBC12. En un aspecto adicional, el compuesto que entra en contacto con la al menos una célula es al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad eficaz de al menos un producto de un método de fabricación dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto adicional, el compuesto que entra en contacto con la al menos una célula es al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7. En un aspecto adicional, el compuesto entra en contacto con una célula, y la célula es una célula de mamífero. En otro aspecto adicional, la célula de mamífero es una célula humana.

En diversos aspectos, la célula del método se ha aislado de un mamífero antes de la etapa de contacto. En un aspecto adicional, el contacto es mediante la administración del compuesto a un mamífero.

2. Determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos dados a conocer pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La razón de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón de DL_{50}/DE_{50}. Los compuestos que presentan índices terapéuticos grandes pueden ser deseables. Si bien pueden usarse compuestos que presentan efectos secundarios tóxicos, debe tenerse cuidado de diseñar un sistema de administración que dirija dichos compuestos al sitio del tejido afectado para minimizar el posible daño a las células no infectadas y, de este modo, reducir los efectos secundarios.

Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. Las dosificaciones pueden variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto usado en el presente documento dado a conocer, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma circulante que incluya la CI_{50} como se determina en experimentos de cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar con mayor precisión las dosis útiles en seres humanos. Pueden medirse los niveles en plasma, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de alto rendimiento.

Las dosis diarias adecuadas para el tratamiento o la prevención de un trastorno descrito en el presente documento pueden determinarlas fácilmente los expertos en la técnica. Una dosis recomendada de un compuesto dado a conocer en el presente documento puede ser de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg al día, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg/kg/día, de 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg/día, o de 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg/día, por kg de peso corporal, administrado como una dosis individual, una dosis individual una vez al día o como dosis divididas a lo largo de un período de tiempo seleccionado.

La actividad anticancerígena de las terapias dadas a conocer puede determinarse usando diversos modelos animales experimentales de tales como el modelo de ratón SCID o ratones desnudos con injertos tumorales humanos conocidos en la técnica y descritos en Yamanaka, 2001, Microbiol Immunol 2001; 45 (7): 507-14.

Los protocolos y composiciones dados a conocer pueden someterse a prueba *in vitro*, y después *in vivo*, para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Por ejemplo, ensayos

in vitro que pueden usarse para determinar si está indicada la administración de un protocolo terapéutico específico incluyen ensayos de cultivo celular *in vitro* en los que una muestra de tejido del paciente se cultiva en cultivo, y se expone a o se le administra de otro modo un protocolo, y se observa el efecto de tal protocolo sobre la muestra de tejido.

Un nivel inferior de proliferación o supervivencia de las células en contacto puede indicar que la terapia puede ser eficaz para tratar un trastorno seleccionado en un sujeto. Alternativamente, en lugar de cultivar células de un paciente, los protocolos pueden examinarse usando células de un tumor o línea celular maligna. Pueden usarse muchos ensayos conocidos en la técnica para evaluar tal supervivencia y/o crecimiento; por ejemplo, la proliferación celular puede someterse a ensayo midiendo la incorporación de ^{3}H-timidina, por recuento directo de células, detectando cambios en la actividad transcripcional de genes conocidos tales como protooncogenes o marcadores del ciclo celular; la viabilidad celular puede evaluarse mediante tinción con azul trípano, mientras que la diferenciación puede evaluarse visualmente basándose en cambios en la morfología, etc.

Los compuestos para su uso en terapia pueden someterse a prueba en sistemas de modelos animales adecuados antes de las pruebas en seres humanos, incluyendo, pero sin limitarse a, en ratas, ratones, pollo, vacas, monos, conejos, etc. Los principales modelos animales para el cáncer conocidos en la técnica y ampliamente utilizados incluyen ratones, tal como se describe en Hann *et al.*, 2001, Curr Opin Cell Biol 2001, 13 (6): 778-84.

Además, cualquier ensayo conocido por los expertos en la técnica puede usarse para evaluar la utilidad profiláctica y/o terapéutica de las terapias combinatorias dadas a conocer en el presente documento para el tratamiento, profilaxis, control o mejora de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno como se describió anteriormente en el presente documento.

3. Métodos coterapéuticos

En un aspecto, pueden usarse otros tratamientos contra el cáncer en combinación con la administración de uno o más compuestos dados a conocer en el presente documento. Tales tratamientos incluyen el uso de una o más moléculas, o compuestos para el tratamiento del cáncer (es decir, agentes terapéuticos contra el cáncer). Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agentes quimioterápicos, inmunoterapéuticos, vacunas contra el cáncer, agentes antiangiogénicos, citocinas, terapias hormonales, terapias génicas, terapias biológicas y radioterapias. Mientras se mantiene o mejora la eficacia del tratamiento, preferiblemente, los métodos de la presente divulgación aumentan el cumplimiento del paciente, mejoran la terapia y/o reducen los efectos no deseados o adversos.

En un aspecto, los métodos de la divulgación incluyen la administración de uno o más inhibidores de la angiogénesis tales como, pero sin limitación: angiostatina (fragmento de plasminógeno); antitrombina III antiangiogénica; angiozima; ABT-627; Bay 12-9566; benefina; bevacizumab; BMS-275291; inhibidor derivado de cartílago (CDI); CAI; fragmento del complemento CD59; CEP-7055; Col 3; combretastatina A-4; endostatina (fragmento de colágeno XVIII); fragmento de fibronectina; Gro-beta; halofuginona; heparinasas; fragmento de hexasacárido de heparina; HMV833; gonadotropina coriónica humana (hCG); IM-862; interferón alfa/beta/gamma; proteína inducible por interferón (IP-10); interleucina-12; Kringle 5 (fragmento de plasminógeno); marimastat; inhibidores de metaloproteinasas (TIMP); 2-metoxiestradiol; MMI 270 (CGS 27023A); MoAb IMC-1C11; neovastat; NM-3; panzem; PI-88; inhibidor de ribonucleasa de la placenta; inhibidor del activador del plasminógeno; factor 4 de plaquetas (PF4); prinomastat; fragmento de prolactina de 16 kD; proteína relacionada con proliferina (PRP); PTK 787/ZK 222594; retinoides; solimastat; escualamina; SS3304; SU5416; SU6668; SU11248; tetrahidrocortisol-S; tetratiomolibdato; talidomida; trombospondina-1 (TSP-1); TNP-470; factor de crecimiento transformante beta (TGF-b); vasculostatina; vasostatina (fragmento de calreticulina); ZD6126; ZD 6474; inhibidores de farnesil transferasa (FTI); y bisfosfonatos.

Ejemplos adicionales de agentes anticancerígenos que pueden usarse en los diversos aspectos dados a conocer en el presente documento, incluyendo composiciones farmacéuticas y formas de dosificación dadas a conocer en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a: acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; docetaxel; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorrubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-nl; interferón alfa-n3; interferón beta-Ia; interferón gamma-Ib; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona;

masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de viglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorrubicina. Otros fármacos anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a: 20-epi-1,25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética 1 antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de beta lactama; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; viruela del canario IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemnina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicina; difenilespiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametilen bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina I; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de la matriz; menogarilo; merbarona; metelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario desapareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de la pared celular de micobacteria; mopidamol; inhibidor de genes de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor tumoral múltiple 1; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de la pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citocinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de nucleósido de purina fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras;

inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena sencilla; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tioporalina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante del tiroides; etiopurpurina de estaño y etilo; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vectores, terapia génica con eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimalámero de zinostatina. Los fármacos anticancerígenos adicionales preferidos son 5-fluorouracilo y leucovorina. Estos dos agentes son particularmente útiles cuando se usan en métodos que emplean talidomida y un inhibidor de topoisomerasa.

En un aspecto adicional, los métodos de tratamiento dados a conocer en el presente documento incluyen la administración de uno o más agentes inmunoterapéuticos, tales como anticuerpos e inmunomoduladores, que incluyen, pero no se limitan a, HERCEPTINS, RITUXANS, OVAREX™, PANOREX@, BEC2, IMC-C225, VITAMIN, CAMPATH@ I/H, Smart MI95, LYMPHOCIDE™, Smart I ID10 y ONCOLYM™, rituximab, gemtuzumab o trastuzumab.

En otro aspecto adicional, los métodos de tratamiento dados a conocer en el presente documento incluyen administrar uno o más agentes antiangiogénicos, que incluyen, pero no se limitan a, angiostatina, talidomida, kringle 5, endostatina, otras serpinas, antitrombina, fragmentos proteolíticos N-terminal de 29 kDa y C-terminal de 40 kDa de fibronectina, fragmento proteolítico de 16 kDa de prolactina, fragmento proteolítico de 7,8 kDa de factor de plaquetas 4, un péptido de 13 aminoácidos correspondiente a un fragmento de factor de plaquetas 4 (Maione *et al.*, 1990, Cancer Res. 51: 2077), un péptido de 14 aminoácidos correspondiente a un fragmento de colágeno I (Tolma *et al.*, 1993, J. Cell Biol. 122: 497), un péptido de 19 aminoácidos correspondiente a un fragmento de trombospondina I (Tolsma *et al.*, 1993, J Cell Biol. 122: 497), un péptido de 20 aminoácidos correspondiente a un fragmento de SPARC (Sage *et al.*, 1995, J: Cell. Biochem. 57: 1329), o cualquier fragmento, miembros de la familia o derivados de los mismos, incluyendo derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto, los métodos de tratamiento dados a conocer en el presente documento pueden comprender el uso de radiación.

En un aspecto adicional, los métodos de tratamiento comprenden además la administración de una o más citocinas, que incluyen, pero no se limitan a, linfocinas, factores de necrosis tumoral, citocinas de tipo factor de necrosis tumoral, linfotoxina-α, linfotoxina-β, interferón-α, interferón-β, proteínas inflamatorias de macrófagos, factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos, interleucinas (incluyendo, pero sin limitarse a, interleucina-1, interleucina-2, interleucina-6, interleucina-12, interleucina-15, interleucina-18), ligandos de OX40, CD27, CD30, CD40 o CD137, ligando Fas-Fas, 4-1BBL, proteína activadora de monocitos endoteliales o cualquier fragmento, miembros de la familia, o derivados de los mismos, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En un aspecto adicional, el método de tratamiento comprende el tratamiento hormonal. Los tratamientos terapéuticos hormonales comprenden agonistas hormonales, antagonistas hormonales (por ejemplo, flutamida, tamoxifeno, acetato de leuprolida (LUPRONTM), antagonistas de LHRH), inhibidores de la biosíntesis y el procesamiento hormonal, esteroides (por ejemplo, dexametasona, retinoides, betametasona, cortisol, cortisona, prednisona, deshidrotestosterona, glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos, testosterona, progestinas), antigestágenos (por ejemplo, mifepristona, onapristona), antiandrógenos (por ejemplo, acetato de ciproterona), y similares.

En un aspecto adicional, la divulgación también se refiere a kits que comprenden al menos un compuesto dado a conocer y uno o más de otros compuestos terapéuticamente activos, que habitualmente se aplican en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente. Por ejemplo, los kits descritos pueden comprender cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más compuestos dados a conocer y uno o más agentes anticancerígenos. Los kits pueden empaquetarse conjuntamente, formularse conjuntamente y/o suministrarse conjuntamente con los agentes anticancerígenos. Por ejemplo, un fabricante de fármacos, un revendedor de fármacos, un médico o un farmacéutico puede proporcionar un kit dado a conocer para su suministro a un paciente.

4. Tratamiento profiláctico

En un aspecto adicional, los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer pueden usarse profilácticamente, es decir, para prevenir la progresión a un estado neoplásico o maligno, incluyendo, pero sin limitación, los trastornos

enumerados anteriormente. Tal uso profiláctico está indicado en condiciones que se sabe o se sospecha que preceden a la progresión a neoplasia o cáncer, en particular, cuando se ha producido crecimiento celular no neoplásico que consiste en hiperplasia, metaplasia, o lo más particularmente, displasia (para la revisión de tales condiciones de crecimiento anómalo, véase Robbins y Angell, 1976, Basic Pathoogy, 2ª ed., W.B. Saunders Co., Filadelfia, págs. 68-79). La hiperplasia es una forma de proliferación celular controlada que implica un aumento en el número de células en un tejido u órgano, sin alteración significativa en la estructura o función. Como solo un ejemplo, la hiperplasia endometrial a menudo precede al cáncer endometrial. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en la que un tipo de célula adulta o completamente diferenciada sustituye a otro tipo de célula adulta. La metaplasia puede producirse en células epiteliales o de tejido conectivo. Una metaplasia típica implica un epitelio algo metaplásico desordenado. La displasia es frecuentemente un precursor del cáncer, y se encuentra principalmente en los epitelios; es la forma más desordenada de crecimiento celular no neoplásico, implicando una pérdida en la uniformidad de células individuales y en la orientación arquitectónica de las células. Las células displásicas a menudo tienen un tamaño anómalamente grande, núcleos teñidos profundamente y presentan pleomorfismo. La displasia se produce característicamente cuando existe irritación o inflamación crónica, y a menudo se encuentra en el cuello uterino, conductos respiratorios, cavidad oral y vesícula biliar.

5. Fabricación de un medicamento

También se proporciona un método para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en un sujeto (por ejemplo, un mamífero), que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1. En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en un sujeto (por ejemplo, un mamífero), que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que inhibe la interacción de DCN1-UBC12. En un aspecto adicional, el compuesto usado en la fabricación del medicamento es al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad eficaz de al menos un producto de un método de fabricación dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto adicional, el compuesto usado en la fabricación de un medicamento es al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

6. Uso de compuestos

También se proporcionan usos de compuestos que inhiben la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1. En un aspecto adicional, la divulgación se refiere a usos de compuestos que inhiben la interacción de DCN1-UBC12. En un aspecto adicional, el compuesto usado para inhibir la actividad de culina-RING ligasa mediada por DCN1 o para inhibir la interacción de DCN1-UBC12 es al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una cantidad eficaz de al menos un producto de un método de fabricación dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otro aspecto adicional, el compuesto usado para inhibir la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1 o para inhibir la interacción de DCN1-UBC12 es al menos un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de la tabla 2, 3, 4, 5, 6 o 7.

En diversos aspectos, el uso se refiere al tratamiento de un trastorno en un sujeto, por ejemplo, un mamífero, incluyendo un ser humano. Los usos de la divulgación se refieren a tratamientos de trastornos tales como un trastorno de proliferación celular incontrolada, por ejemplo, un cáncer, o un trastorno neurodegenerativo.

En un aspecto adicional, el uso se refiere al tratamiento de una infección viral o bacteriana en un sujeto, por ejemplo, un mamífero, incluyendo un ser humano.

En un aspecto adicional, el uso se refiere a anticoncepción en un sujeto masculino, por ejemplo, un mamífero, incluyendo un ser humano.

7. Kits

En un aspecto, la divulgación se refiere a un kit que comprende al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más de: (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la proliferación celular; (b) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (c) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (d) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la interacción de DCN1-UBC12; o (e) al menos un agente que se sabe que trata una enfermedad de proliferación celular incontrolada; o (f) instrucciones para tratar una enfermedad de proliferación celular incontrolada.

En un aspecto, la divulgación se refiere a un kit que comprende al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más de: (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la interacción de DCN1-UBC12; (d) al menos un agente que se sabe que trata una enfermedad neurodegenerativa; o (e) instrucciones para tratar una enfermedad neurodegenerativa.

En un aspecto, la divulgación se refiere a un kit que comprende al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más de: (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la interacción de DCN1-UBC12; (d) al menos un agente que se sabe que trata una infección viral o bacteriana; o (e) instrucciones para tratar una infección viral o bacteriana.

En un aspecto, la divulgación se refiere a un kit que comprende al menos un compuesto dado a conocer, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más de: (a) al menos un agente que se sabe que aumenta la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (b) al menos un agente que se sabe que disminuye la actividad del sistema de ubiquitina-proteasoma; (c) al menos un agente que se sabe que trata un trastorno asociado con la interacción de DCN1-UBC12; (d) al menos un agente que se sabe que se usa como anticonceptivo masculino; o (e) instrucciones para efectuar la anticoncepción masculina.

En un aspecto adicional, el al menos un compuesto y el al menos un agente están formulados conjuntamente. En otro aspecto adicional, el al menos un compuesto y el al menos un agente están empaquetados conjuntamente.

En un aspecto adicional, el al menos un agente es un agente de terapia hormonal. En otro aspecto adicional, el agente de terapia hormonal se selecciona de uno o más del grupo que consiste en leuprolida, tamoxifeno, raloxifeno, megestrol, fulvestrant, triptorelina, medroxiprogesterona, letrozol, anastrozol, exemestano, bicalutamida, goserelina, histrelina, fluoximesterona, estramustina, flutamida, toremifeno, degarelix, nilutamida, abarelix y testolactona, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo.

En un aspecto adicional, el al menos un agente es un agente quimioterapéutico. En otro aspecto adicional, el agente quimioterapéutico se selecciona de uno o más del grupo que consiste en un agente de tipo alquilante, un agente antimetabolito, un agente antibiótico antineoplásico, un agente inhibidor mitótico, un agente inhibidor de mTor u otro agente quimioterapéutico.

En un aspecto adicional, el agente antibiótico antineoplásico se selecciona de uno o más del grupo que consiste en doxorubicina, mitoxantrona, bleomicina, daunorubicina, dactinomicina, epirubicina, idarubicina, plicamicina, mitomicina, pentostatina y valrubicina, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo.

En un aspecto adicional, el agente antimetabolito se selecciona de uno o más del grupo que consiste en gemcitabina, 5-fluorouracilo, capecitabina, hidroxiurea, mercaptopurina, pemetrexed, fludarabina, nelarabina, cladribina, clofarabina, citarabina, decitabina, pralatrexato, floxuridina, metotrexato y tioguanina, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo.

En un aspecto adicional, el agente de tipo alquilante se selecciona de uno o más del grupo que consiste en carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, carmustina, busulfán, lomustina, dacarbazina, oxaliplatino, ifosfamida, mecloretamina, temozolomida, tiotepa, bendamustina y estreptozocina, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo.

En un aspecto adicional, el agente inhibidor mitótico se selecciona de uno o más del grupo que consiste en etopósido, vincristina, ixabepilona, vinorelbina, vinblastina y tenipósido, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo.

En un aspecto adicional, el agente inhibidor de mTor se selecciona de uno o más del grupo que consiste en everolimús, sirolimús y temsirolimús, o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfo del mismo.

En un aspecto adicional, el kit comprende además instrucciones para proporcionar el compuesto en relación con la cirugía. En otro aspecto adicional, el kit comprende además instrucciones para proporcionar el compuesto en relación con cirugía, en donde las instrucciones proporcionan que la cirugía se realice antes de la administración de al menos un compuesto. En otro aspecto adicional, el kit comprende además instrucciones para proporcionar el compuesto en relación con la cirugía, en donde las instrucciones proporcionan que la cirugía se realice después de la administración de al menos un compuesto. En otro aspecto adicional, el kit comprende además instrucciones para proporcionar el compuesto en relación con la cirugía, en donde las instrucciones proporcionan que la cirugía se realice después de la administración de al menos un compuesto, y en donde las instrucciones proporcionan que la administración de al menos un compuesto es para efectuar la reducción prequirúrgica de un tumor. En otro aspecto adicional, el kit comprende además instrucciones para proporcionar el compuesto en relación con la cirugía, en donde las instrucciones proporcionan que la cirugía se realice después de la administración de al menos un compuesto, y en donde las instrucciones proporcionan que la cirugía se realice aproximadamente al mismo tiempo que la administración de al menos un compuesto.

En un aspecto adicional, el kit comprende además instrucciones para proporcionar el compuesto en relación con la radioterapia. En otro aspecto adicional, el kit comprende además instrucciones para proporcionar el compuesto en

relación con la radioterapia, en donde las instrucciones proporcionan que la radioterapia se realice antes de la administración de al menos un compuesto. En otro aspecto adicional, el kit comprende además instrucciones para proporcionar el compuesto en relación con la radioterapia, en donde las instrucciones proporcionan que la radioterapia se realice después de la etapa de la administración de al menos un compuesto. En otro aspecto adicional, el kit comprende además instrucciones para proporcionar el compuesto en relación con la radioterapia, en donde las instrucciones proporcionan que la radioterapia se realice aproximadamente al mismo tiempo que la etapa de la administración de al menos un compuesto.

En un aspecto adicional, el kit comprende además una pluralidad de formas de dosificación, comprendiendo la pluralidad una o más dosis; en donde cada dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y el al menos un agente. En otro aspecto adicional, el kit comprende además una pluralidad de formas de dosificación, comprendiendo la pluralidad una o más dosis; en donde cada dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y el al menos un agente, y en donde cada dosis del compuesto y el al menos un agente se formulan conjuntamente. En otro aspecto adicional, el kit comprende además una pluralidad de formas de dosificación, comprendiendo la pluralidad una o más dosis; en donde cada dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y el al menos un agente, y en donde cada dosis del compuesto y el al menos un agente se empaquetan conjuntamente.

En un aspecto adicional, el kit comprende además una pluralidad de formas de dosificación, comprendiendo la pluralidad una o más dosis; en donde cada dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y el al menos un agente, y en donde las formas de dosificación se formulan para administración oral y/o administración intravenosa. En otro aspecto adicional, el kit comprende además una pluralidad de formas de dosificación, comprendiendo la pluralidad una o más dosis; en donde cada dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y el al menos un agente, y en donde las formas de dosificación se formulan para administración oral. En otro aspecto adicional, el kit comprende además una pluralidad de formas de dosificación, comprendiendo la pluralidad una o más dosis; en donde cada dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y el al menos un agente, y en donde las formas de dosificación se formulan para administración intravenosa.

En un aspecto adicional, el kit comprende además una pluralidad de formas de dosificación, comprendiendo la pluralidad una o más dosis; en donde cada dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y el al menos un agente; y en donde la forma de dosificación para el compuesto se formula para administración oral y la forma de dosificación para el al menos un agente se formula para administración intravenosa. En otro aspecto adicional, el kit comprende además una pluralidad de formas de dosificación, comprendiendo la pluralidad una o más dosis; en donde cada dosis comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto y el al menos un agente; y en donde la forma de dosificación para el compuesto se formula para administración intravenosa y la forma de dosificación para el al menos un agente se formula para administración oral.

En un aspecto adicional, las instrucciones para tratar un trastorno de proliferación celular incontrolada proporcionan instrucciones para tratar un cáncer.

En diversos aspectos, el cáncer es un carcinoma de células escamosas. En un aspecto adicional, el carcinoma de células escamosas es un carcinoma de células escamosas metastásico. En otro aspecto adicional, el carcinoma de células escamosas es un carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

En un aspecto adicional, el cáncer es un carcinosarcoma uterino. En otro aspecto adicional, el cáncer es un rabdomiosarcoma embrionario, glioblastoma, medulablastoma u osteosarcoma. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor suprarrenal. En otro aspecto adicional, el cáncer es un tumor sólido.

En diversos aspectos, el cáncer es un tumor maligno hematológico. En un aspecto adicional, el tumor maligno hematológico es una leucemia, linfoma o mieloma. En otro aspecto adicional, el linfoma es linfoma múltiple o linfoma no Hodgkin de células B. En otro aspecto adicional, el mieloma es mieloma múltiple. En otro aspecto adicional, la leucemia es leucemia mieloide aguda.

En un aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de pulmón, cuello uterino, ovario, útero, esófago, próstata o cabeza y cuello. En otro aspecto adicional, el cáncer es un cáncer de pulmón, cuello uterino, esófago, útero o próstata.

En un aspecto adicional, el cáncer es cáncer de pulmón. En otro aspecto adicional, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas. En otro aspecto adicional, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es un carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma o carcinoma indiferenciado de células grandes.

8. Sujetos

Los compuestos, composiciones y métodos dados a conocer en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de uno o más trastornos asociados con la necesidad de inhibir la interacción de DCN1-UBC12 o inhibir la actividad culina-RING ligasa mediada por DCN1, como se comentó anteriormente en el presente documento. En general, un sujeto puede tener cualquier edad, incluyendo un feto. Un sujeto al que puede

administrarse un compuesto o composiciones dadas a conocer en el presente documento puede ser un animal, incluyendo, pero sin limitarse a, un mamífero, tal como un mamífero no primate (por ejemplo, vacas, cerdos, ovejas, cabras, caballos, pollos, perros, ratas, etc.) y un primate (por ejemplo, un mono tal como un mono acynomolgus y un ser humano). Un sujeto también puede ser un animal de laboratorio (por ejemplo, un ratón, conejo, cobaya, mosca de la fruta, etc.).

En un aspecto, a un sujeto se le puede diagnosticar uno o más trastornos como se comenta en otra parte en el presente documento. En un aspecto específico, a un sujeto se le puede diagnosticar uno o más trastornos como se comenta en otra parte en el presente documento antes de la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos dados a conocer en el presente documento.

En un aspecto adicional, un sujeto puede ser un sujeto que necesita tratamiento para el trastorno de proliferación celular incontrolada, por ejemplo, cáncer. En otro aspecto adicional, un sujeto puede tener cáncer o un trastorno relacionado, como se comentó anteriormente en el presente documento. En un aspecto, un sujeto puede tratarse profilácticamente con un compuesto o composición dada a conocer en el presente documento, como se comentó en otra parte en el presente documento.

Uno o más compuestos o composiciones dados a conocer en el presente documento pueden utilizarse para la prevención de una variedad de cánceres, por ejemplo, en individuos que están predispuestos como resultado de antecedentes familiares o en individuos con un mayor riesgo de cáncer debido a factores ambientales.

Los métodos y composiciones de la divulgación pueden usarse en pacientes que no han recibido tratamiento previo, en pacientes que han recibido previamente o están recibiendo actualmente tratamiento con otros agentes farmacéuticos o combinaciones, incluyendo, pero sin limitación, agentes anticancerígenos. Otros sujetos pueden incluir pacientes que tienen metástasis o que no tienen metástasis.

Los métodos y composiciones de la divulgación son útiles no solo en pacientes no tratados, sino que también son útiles en el tratamiento de pacientes que no responden parcial o completamente a otros tratamientos. En diversos aspectos, la divulgación proporciona métodos y composiciones útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos en pacientes que han demostrado ser o pueden ser refractarios o no sensibles a terapias que comprenden la administración de otros agentes.

En un aspecto, los sujetos que pueden tratarse con las composiciones dadas a conocer en el presente documento incluyen aquellos sujetos que muestran la presencia de una o más características de un fenotipo transformado, o de un fenotipo maligno, mostrado *in vivo* o mostrado *in vitro* por una muestra celular de un sujeto, puede indicar la conveniencia de la administración profiláctica/terapéutica de un compuesto o composición dada a conocer en el presente documento. Tal como se mencionó anteriormente en el presente documento, tales características de un fenotipo transformado incluyen cambios morfológicos, unión del sustrato más suelta, pérdida de inhibición por contacto, pérdida de dependencia del anclaje, liberación de proteasa, aumento del transporte de azúcar, disminución de los requisitos de suero, expresión de antígenos fetales, desaparición de la proteína de la superficie celular de 250.000 Dalton, etc.

En un aspecto adicional, un sujeto que presenta uno o más de los siguientes factores predisponentes para malignidad puede tratarse mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto dado a conocer en el presente documento.

F. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completas de cómo los compuestos, y/o los métodos dados a conocer en el presente documento, se preparan y evalúan, y pretenden ser puramente a modo de ejemplo de la invención y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones. A menos que se indique lo contrario, partes son partes en peso, la temperatura está en °C o está a temperatura ambiente, y la presión es la atmosférica o cercana a la atmosférica.

Los ejemplos se proporcionan en el presente documento para ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera. En el presente documento se proporcionan ejemplos para ilustrar la invención y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera.

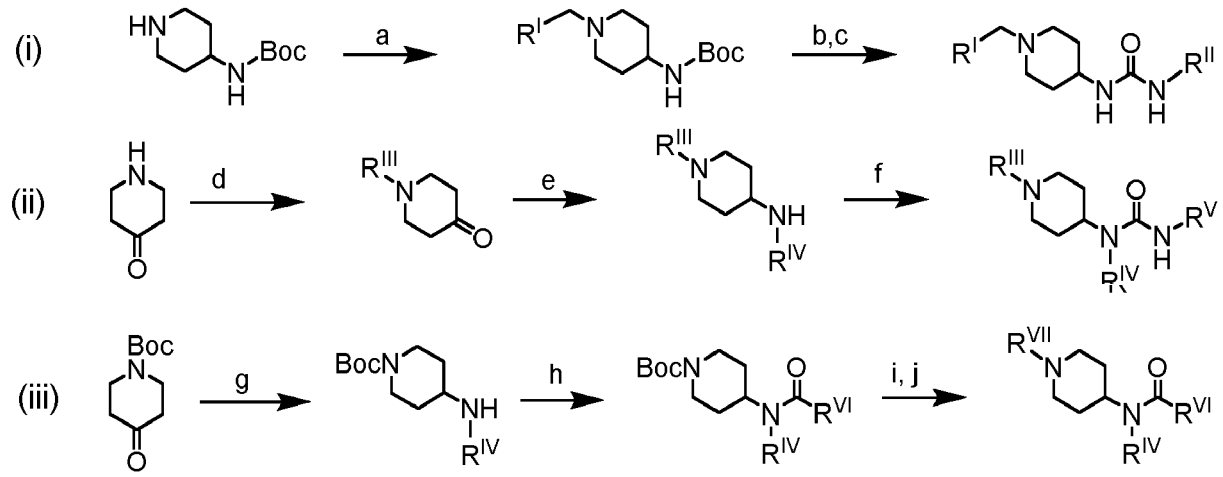
1. Métodos de química generales

Todas las reacciones sensibles a la humedad se realizaron usando técnicas de jeringuilla-tabique bajo una atmósfera de o bien N_2 seco o bien argón seco a menos que se indique lo contrario. Todos los artículos de vidrio se secaron en un horno a 140 °C durante un mínimo de 6 h o se secaron a la llama en una atmósfera de nitrógeno seco antes de su uso. Las reacciones llevadas a cabo a -78 °C emplearon un baño de CO_2(s)/acetona. Cloruro de metileno,

tetrahidrofurano, éter dietílico, tolueno, dimetilformamida y acetonitrilo secos se secaron usando una columna de óxido de aluminio. Todos los disolventes desgasificados se prepararon usando el método de congelación/bombeo/descongelación (x3). Metanol, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida se almacenaron sobre tamices moleculares (3 Å). El cloroformo deuterado se almacenó sobre carbonato de potasio anhidro. Las reacciones se monitorizaron mediante análisis por CCF (placas de gel de sílice pre-recubiertas 60 F_{254}, espesor de capa de 250 μm) y se visualizaron usando una lámpara UV (254 nm) o tiñendo con el reactivo de Vaughn (4,8 g de $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$ y 0,2 g de $Ce(SO_4)_2$ en 100 ml de un H_2SO_4 3,5 N) o una disolución de permanganato de potasio (1,5 g de $KMnO_4$ y 1,5 g de K_2CO_3 en 100 ml de un disolución de NaOH al 0,1 %). La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó usando un cartucho Biotage Isolera y uno Biotage KP-SIL SNAP. Las reacciones de microondas se realizaron en un reactor de microondas Biotage Initiator. A menos que se indique lo contrario, todos los datos de RMN se recogieron a temperatura ambiente en $CDCl_3$ o $(CD_3)_2SO$ en un instrumento Bruker de 400 o 600 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en partes por millón (ppm) con $CHCl_3$ interno (δ 7,26 ppm para ^1H y 77,00 ppm para ^{13}C), o trimetilsilano interno (TMS) (δ 0,00 ppm para ^1H y 0,0 ppm para ^{13}C), como referencia. Los datos de ^1H-RMN se notifican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, sa = singlete ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, p = pentete, sext = sextete, sep = septuplete, m = multiplete, dd = doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, td = triplete de dobletes, qd = cuarteto de dobletes), constante(s) de acoplamiento (J) en hercios (Hz) e integración. La pureza de todos los compuestos finales se evaluó usando CL/EM/UV/ELSD usando una UPLC Waters Acquity con la pureza asignada como el promedio determinado por UV/Vis y ELSD.

2. Métodos de síntesis

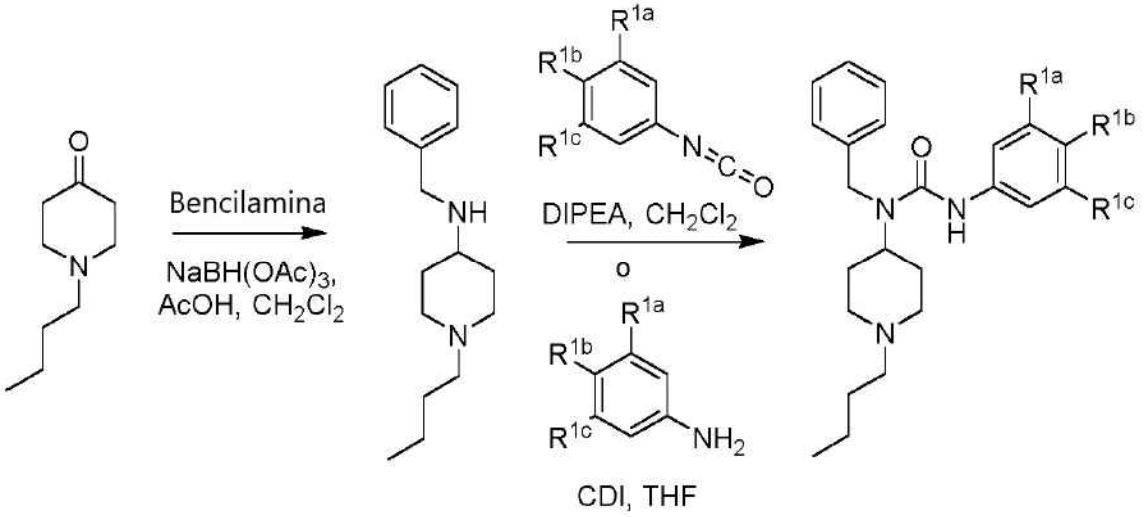
a. Rutas de síntesis generales I



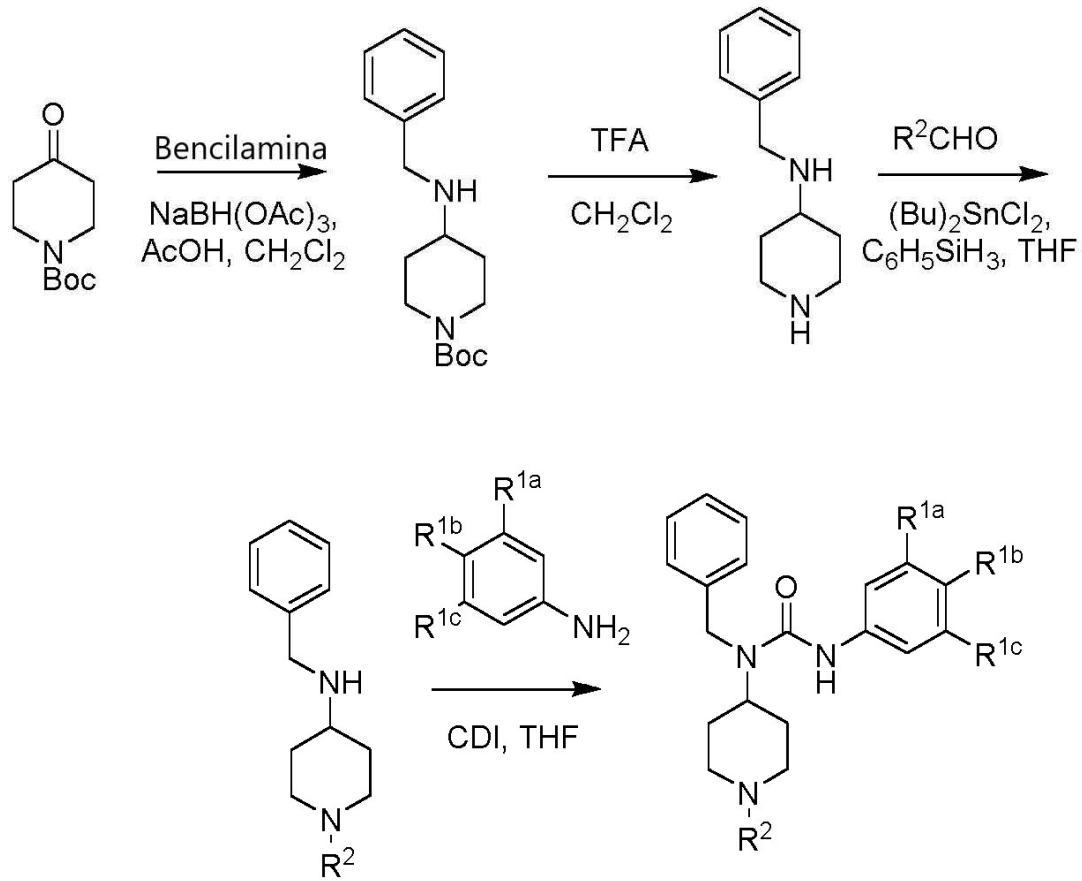
(a) R^1-CHO, $NaBH(OAc)_3$, AcOH, CH_2Cl_2; (b) TFA, CH_2Cl_2; (c) R^2-isocianato, DIPEA, CH_2Cl_2; (d) K_2CO_3, R^3-I, CH_3CN; (e) R^4-NH_2, $NaBH(OAc)_3$, AcOH, CH_2Cl_2; (f) R^5-isocianato, DIPEA, CH_2Cl_2; (g) R^4-NH_2, $NaBH(OAc)_3$, AcOH, CH_2Cl_2; (h) R^6-isocianato, DIPEA, CH_2Cl_2; (i) TFA, CH_2Cl_2; (j) R^7-CHO, $NaBH(OAc)_3$, AcOH, CH_2Cl_2.

b. Rutas de síntesis generales II

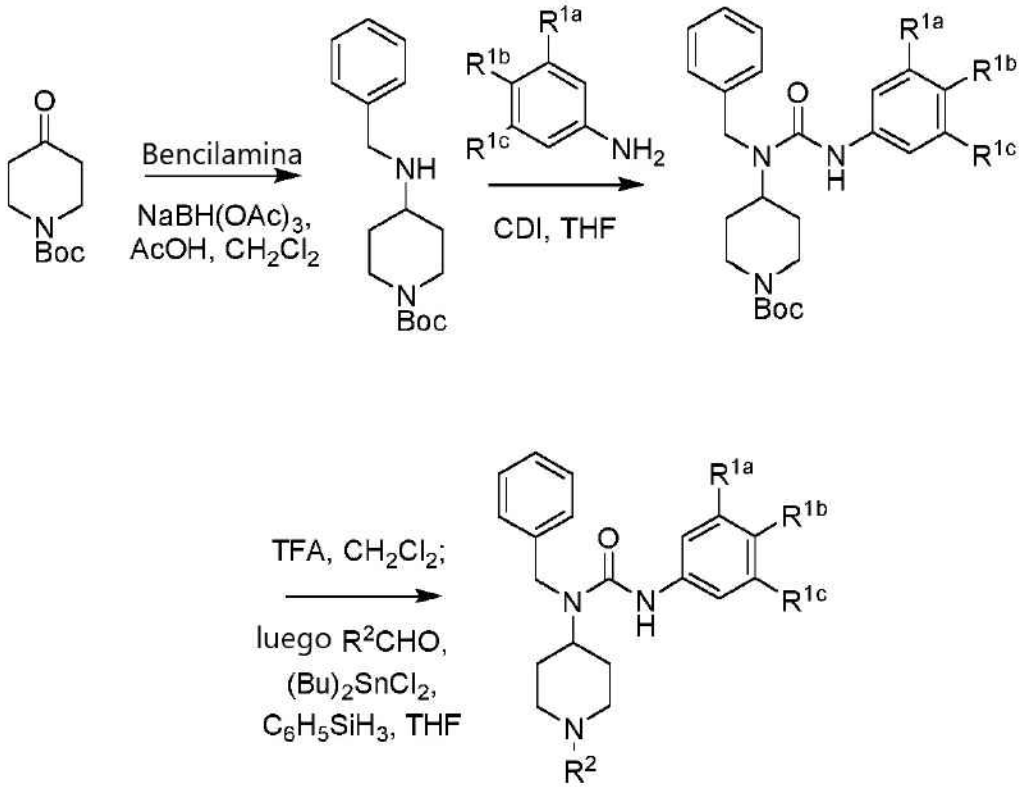
MÉTODO 1



MÉTODO 2

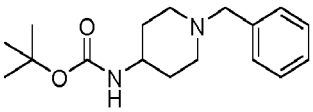


MÉTODO 3



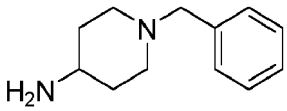
c. Preparación de los compuestos n.os A137, A155, A172, A179, A183, A186, A238, A263, A276, A282, A292, A306, B7, B20 y B59.

Síntesis de (1-bencilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo



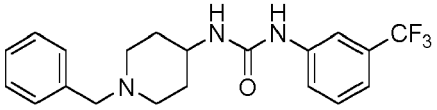
A una disolución agitada de Boc-4-aminopiperidina (5,00 g, 25,0 mmol, 1 equiv.) y benzaldehído (2,54 ml, 25,0 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (60 ml) se le añadió ácido acético (1,72 ml, 25,0 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10,6 g, 50,0 mmol, 2 equiv.) en porciones. La mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h), se inactivó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la capa orgánica se separó y la capa acuosa restante se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 ($MeOH/CH_2Cl_2$, de 1:20 a 1:9) para dar 5,63 g (78 % de rendimiento) del producto deseado como un aceite incoloro.

Síntesis de 1-benzilpiperidin-4-amina



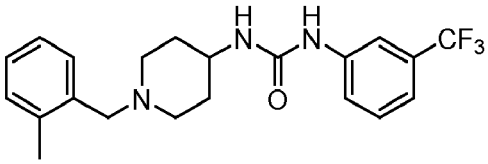
A una disolución agitada de (1-bencilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo en bruto (1,00 g, 3,44 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C se le añadió lentamente ácido trifluoroacético (1,32 ml, 17,2 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h) y se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación.

Síntesis de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º B7)



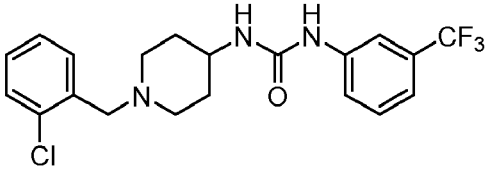
A una disolución agitada de 1-bencilpiperidin-4-amina (0,250 g, 1,314 mmol, 1,2 equiv.) en CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadió 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno (1,53 ml, 1,10 mmol, 1 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (0,286 ml, 1,64 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h), se concentró a presión reducida y la mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 ($MeOH/CH_2Cl_2$, de 2:100 a 2:8) para dar 0,300 g (92 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,27 (m, 4H), 7,27 - 7,19 (m, 2H), 6,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 3H), 2,71 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,07 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 1,80 (dd, J = 16,0, 4,0 Hz, 2H), 1,41 (qd, J = 16,0, 4,0 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,3, 141,3, 138,6, 129,7, 129,4 (q, J = 30,3 Hz, 1C), 128,8, 128,1, 126,9, 124,3 (q, J = 273,3 Hz, 1C), 121,0, 117,1 (q, J = 4,0 Hz, 1C), 113,4 (q, J = 4,0 Hz, 1C), 62,2, 51,7, 46,3, 32,0, m/z (APCI-pos) M+1 = 378,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{23}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 378,1793, hallado 378,1790.

Síntesis de 1-(1-(2-metilbencil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A137)



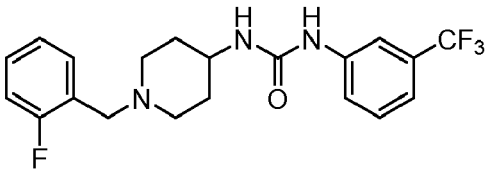
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(2-metilbencil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,75-7,12 (m, 3H), 6,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,40 (sa, 2H), 3,33 (sa, 1H), 2,70 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,09 (t, J = 10,9 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,38 (q, J = 12,0 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,3, 141,3, 136,9, 136,6, 130,0, 129,7, 129,4, 129,4 (q, J = 31,3 Hz, 1C), 126,8, 125,3, 124,2 (q, J = 272,7 Hz, 1C), 121,0, 117,1 (q, J = 4,0 Hz, 1C), 113,4 (q, J = 4,0 Hz, 1C), 60,2, 51,9, 46,4, 32,1, 18,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 392,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{21}H_{25}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 392,1978, hallado 392,1948.

Síntesis de 1-(1-(2-clorobenzil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A292)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(2-clorobencil)piperidin-4-amina, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 6,26 (d, J = 4,0 1H), 3,55 (s, 2 hr) 3,54-3,48 (m, 1H), 2,74 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,18 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 12,1 Hz, 1H) 1,43 (q, J = 12,1 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,3, 141,3, 136,0, 133,2, 130,7, 129,7, 129,4 (q, J = 31,3 Hz, 1C), 129,2, 128,5, 127,0, 124,3 (q, J = 273,7 Hz, 1 C), 121,0, 117,1 (q, J = 4,0 Hz, 1C), 113,5 (q, J = 4,0 Hz, 1C) 58,7, 51,8, 46,2, 32,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 413,32. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{22}ClF_3N_3O$ $[M+H]^+$ 412,1404, hallado 412,1400.

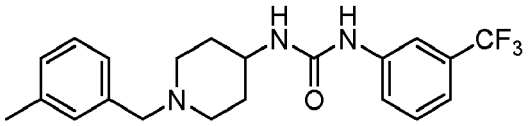
Síntesis de 1-(1-(2-fluorobenzil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A238)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(2-fluorobencil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,31 (qd, J = 7,6, 2,7 Hz, 1 hr), 7,24 - 7,11 (m, 3H), 6,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,51-3,46 (m, 1 hr) 2,72 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,11 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 1,41 (qd, 10,8, 3,3 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 162,0, 159,5, 154,3, 141,3, 131,5, 131,4, 129,7, 129,4 (q, J = 31,3 Hz, 1 C), 129,0, 128,9, 125,0, 124,8, 124,3 (q, J = 273,7 Hz, 1 C), 124,2, 124,1, 121,0, 117,2 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 115,2, 115,0, 113,4 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 54,7,

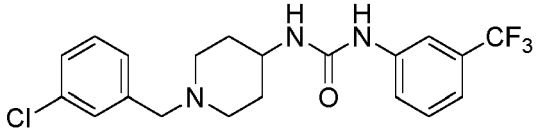
51,5, 46,1, 32,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 396,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{22}F_4N_3O$ $[M+H]^+$ 396,1699, hallado 396,1697.

Síntesis de 1-(1-(3-metilbencil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A155)



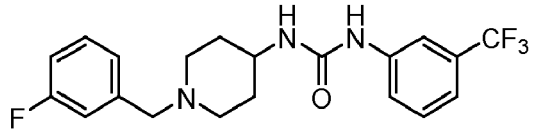
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(3-metilbencil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 3H), 6,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,53-3,42 (m, 3H), 2,71 (sa, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,19 - 1,94 (m, 2H), 1,80 (d, J = 10,8 Hz, 2H) 1,41 (q, J = 11,1 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,3, 141,3, 137,2, 129,7, 129,5, 129,4 (q, J = 31,3 Hz, 1 C), 128,0, 127,6, 126,0, 124,3 (q, J = 272,7 Hz, 1C), 121,0, 117,2 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 113,4 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 62,1, 51,7, 46,2, 39,2, 31,9, 21,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 392,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{21}H_{25}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 392,1949, hallado 392,1945.

Síntesis de 1-(1-(3-clorobenzil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A192)



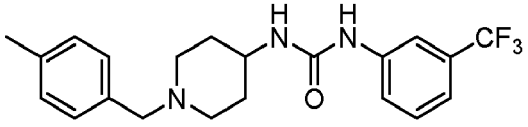
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(3-clorobencil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 3H), 7,26 (d (J = 8,0 Hz, 1 hr), 7,20 (d, J = 8,0 Hz), 6,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,51-3,45 (m, 3H), 2,70 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,50 - 1,29 (m, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,3, 141,3, 132,9, 130,0, 129,7, 129,4 (q, J = 31,3 Hz, 1 C), 128,3, 127,3, 126,9, 124,3 (q, J = 273,7 Hz, 1 C), 121,0, 117,2 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 113,4 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 61,3, 51,7, 46,2, 32,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 =412,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{22}ClF_3N_3O$ $[M+H]^+$ 412,1403, hallado 412,1399.

Síntesis de 1-(1-(3-fluorobenzil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A183)



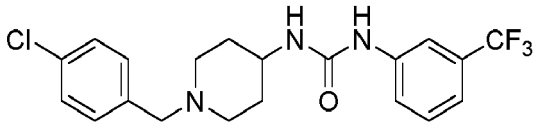
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(3-fluorobencil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,35 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,01 (m, 3H), 6,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,48 (sa, 3H), 2,78 - 2,62 (m, 2H), 2,08 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 1,80 (dd, J = 12,3, 4,8 Hz, 2H), 1,42 (q, J = 10,5 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 161,3 (d, J = 243,4 Hz, 1C), 154,3, 141,3, 134,7, 130,6, 129,7, 129,4 (q, J = 31,3 Hz, 1 C), 124,3 (q, J = 273,7 Hz, 1 C), 121,0, 117,2 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 115,0, 114,8, 113,4 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 61,1, 51,6, 46,2, 31,9, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 396,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{22}F_4N_3O$ $[M+H]^+$ 396,1699, hallado 396,1696.

Síntesis de 1-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A179)



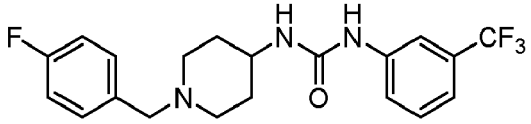
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(4-metilbencil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,44 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24-7,13 (m, 5H), 6,40 (sa, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 3H), 2,78 (sa, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,08 (s, 2H), 1,84 (sa, 2H), 1,46 (sa, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,4, 141,3, 129,7, 129,4 (q, J = 31,3 Hz, 1 C), 128,9, 124,3 (q, J = 273,7 Hz, 1 C), 121,0, 117,2 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 113,4 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 62,1, 51,3, 30,7, 20,7, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 392,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{21}H_{25}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 392,1950, hallado 392,1942.

Síntesis de 1-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A186)



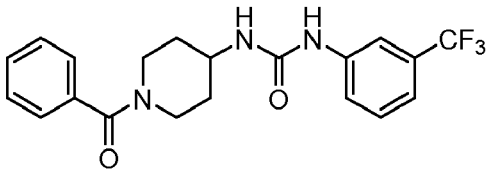
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(4-clorobencil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,52 - 7,28 (m, 6H), 7,21 (dd, J = 6,6, 2,3 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,51-3,40 (m, 3H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,20 - 1,97 (m, 2H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,42 (q, J = 10,8 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,3, 141,3, 130,6, 129,7, 129,4 (q, J = 31,3 Hz, 1 C), 128,1, 124,3 (q, J = 273,7 Hz, 1 C), 121,0, 117,2 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 113,4 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 61,1, 51,6, 46,2, 32,1, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 412,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{22}ClF_3N_3O$ $[M+H]^+$ 412,1403, hallado 412,1403.

Síntesis de 1-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea ((compuesto n.º A172)



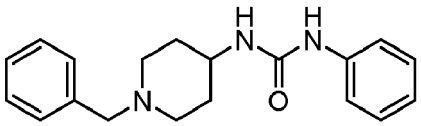
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(4-fluorobencil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,14 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,58 - 3,38 (m, 3H), 2,70 (sa, 2H), 2,19 - 1,97 (m, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,40 (q, J = 11,0 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 161,2 (d, J = 243,4 Hz, 1C), 154,3, 141,3, 134,7, 130,6, 129,7, 129,4 (q, J = 31,3 Hz, 1 C), 124,3 (q, J = 273,7 Hz, 1 C), 121,0, 117,2 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 115,0, 114,8, 113,4 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 61,1, 51,6, 46,2, 31,9, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 396,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{22}F_4N_3O$ $[M+H]^+$ 396,1699, hallado 396,1700.

Síntesis de 1-(1-benzoilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A306)



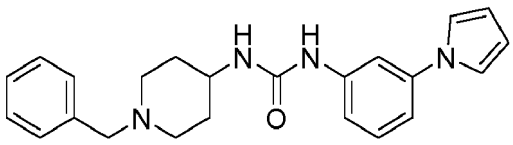
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno y 1-(4-fluorobencil)piperidina. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 - 7,41 (m, 5H), 7,41 -7,35 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,31 (sa, 1H), 3,76 (tdt, J = 10,9, 7,9, 4,1 Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,37 (sa, 2H). ^{13}C-RMN (126 MHz, DMSO) δ 169,0, 154,3, 141,2, 136,2, 129,7, 129,4 (q, J = 30,2 Hz, 1C), 129,4, 128,4, 126,7, 117,3 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 1163,5 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 46,4, 45,9, 32,3, 31,6, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 3952,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{21}F_4N_3O$ $[M+H]^+$ 392,1586, hallado 392,1583.

Síntesis de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fenilurea (compuesto n.º B20)



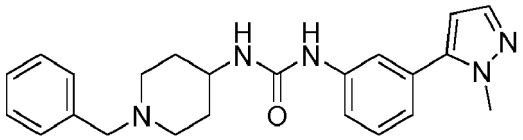
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianatobenceno y 1-bencilpiperidina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (s, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 6H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,87 (td, J = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,47 (sa, 3H), 2,70 (sa, 2H), 2,19 - 1,97 (m, 2H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,49 - 1,25 (m, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,5, 140,4, 128,8, 128,6, 128,1, 126,9, 120,9, 117,5, 62,1, 51,7, 46,0, 32,1, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 310,3. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{19}H_{24}N_3O$ $[M+H]^+$ 310,1919, hallado 310,1915.

Síntesis de 1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-3-(1-bencilpiperidin-4-il)urea (compuesto n.º A282)



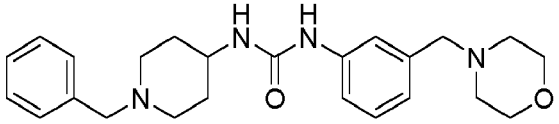
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 1-(3-isocianatofenil)-1H-pirrol y 1-bencilpiperidina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 9H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,25 (t, J = 2,2 Hz, 2H), 6,24-6,18 (m, 1 hr), 3,48 (d, J = 19,4 Hz, 3H), 2,70 (sa, 2H), 2,07 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,81 (d, J = 11,3 Hz), 1,41 (q, J = 11,3 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,4, 141,7, 140,3, 138,6, 129,8, 128,7, 128,2, 126,8, 118,9, 114,5, 112,3, 110,3, 108,7, 62,2, 51,7, 46,2, 40,15, 32,1, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 375,40. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{23}H_{27}N_4O$ $[M+H]^+$ 375,2178, hallado 375,2181.

Síntesis de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil)ura (compuesto n.º A263)



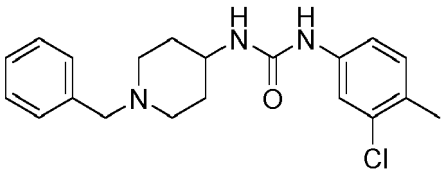
Se preparó como se describió anteriormente a partir de 5-(3-isocianatofenil)-1-metil-1H-pirazol y 1-bencilpiperidina. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 7H), 7,03 (dt, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,30 - 6,18 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,22 - 1,91 (m, 2H), 1,91 - 1,73 (m, 2H), 1,41 (q, J = 11,4 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (126 MHz, DMSO) δ 155,0, 143,3, 141,3, 139,0, 138,3, 131,0, 129,6, 129,3, 128,7, 127,4, 121,5, 117,9, 117,8, 106,0, 62,6, 52,2, 46,6, 40,6, 40,5, 40,4, 40,3, 40,3, 40,2, 40,1, 40,0, 39,9, 39,8, 39,7, 39,5, 38,0, 32,5, *m/z* (APCI-pos) M+1 =390,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{23}H_{28}N_5O$ $[M+H]^+$ 390,2294, hallado 390,2292.

Síntesis de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(3-(morfolinometil)fenil)urea (compuesto n.º A276)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de 4-(3-isocianatobencil)morfolina y 1-bencilpiperidina. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (s, 1H), 7,33 (s, 5H), 7,25 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (sa, 1H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,54 - 3,42 (m, 6H), 3,38 (sa, 2 hr), 3,33 (sa, 2 hr), 2,74 (sa, 2H), 2,33 (s, 4H), 1,81 (sa, 2H), 1,41 (s, 2H). ^{13}C-RMN (126 MHz, DMSO) δ 154,5, 140,4, 138,2, 128,9, 128,4, 128,2, 127,0, 121,6, 117,9, 116,2, 66,2, 62,6, 53,2, 51,6, 39,0, 32,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 409,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{33}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 409,2603, hallado 409,2596.

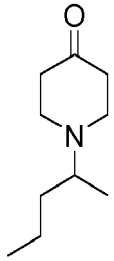
Síntesis de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(3-cloro-4-metilfenil)urea (compuesto n.º B59)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de 2-cloro-4-isocianato-1-metilbenceno y 1-bencilpiperidina. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,69 (sa, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (sa, 2H), 1,87 - 1,71 (m, 1H), 1,38 (q, J = 11,2 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO) δ 154,1, 139,7, 138,6, 133,0, 131,0, 128,8, 128,2, 127,2, 126,9, 117,4, 116,2, 62,2, 51,7, 46,2, 32,1, 18,7, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 358,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{25}N_3O$ $[M+H]^+$ 358,1686, hallado 358,1681.

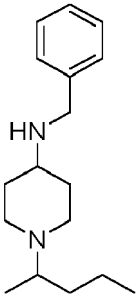
d. Preparación de los compuestos n.^{os} A15, A21, A30, A34, A37, A43, A58, A65, A68, A76, A77, A79, A85, A88, A90, A92, A93, A96, A97, A102, A106, A117, A130, A146, A147, A149, A150, A167, A170, A171, A180, A184, A248, A264, A289, A293, A294 y A298

Síntesis de 1-(pentan-2-il)piperidin-4-ona



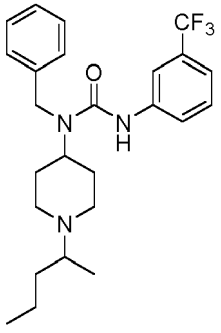
A una disolución agitada de clorhidrato de 4-piperidona (7,50 g, 55,3 mmol, 1 equiv.) en CH_3CN (100 ml) y K_2CO_3 (38,2 g, 277 mmol, 5 equiv.) y 2-bromopentano (8,20 ml, 66,4 mmol, 1,2 equiv.) se añadieron secuencialmente. La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche (aprox. 16 h), se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 ($MeOH/CH_2Cl_2$, del 2 % al 12 %) para dar 3,5 g (37 %) del producto deseado como un aceite amarillo pálido.

Síntesis de N-bencil-1-(pentan-2-il)piperidin-4-amina



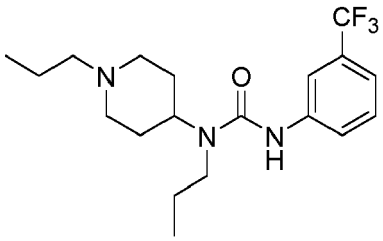
A una disolución agitada de 1-(pentan-2-il)piperidin-4-ona (2,00 g, 11,8 mmol, 1 equiv.) y bencilamina (1,29 ml, 11,8 mmol, 1,2 equiv.) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió ácido acético (0,812 ml, 14,2 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,51 g, 16,5 mmol, 1,4 equiv.) en porciones durante 10 min. La mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h), se inactivó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc (x2), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3,10 g (101 % de rendimiento) del producto deseado como un aceite amarillo. La mezcla de reacción en bruto se llevó directamente a la siguiente reacción sin purificación adicional.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-(pentan-2-il)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A15)



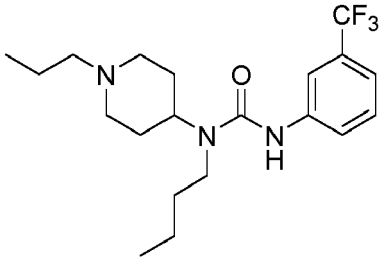
A una disolución agitada de N-bencil-1-(pentan-2-il)piperidin-4-amina en bruto (3,00 g, 11,5 mmol, 1,1 equiv.) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo (1,44 ml, 10,5 mmol, 1 equiv.) y DIPEA (2,74 ml, 15,7 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 ($MeOH/CH_2Cl_2$, de 2:100 a 12:100) para dar 4,2 g (90 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido de color blanco.

Síntesis de 1-propil-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A167)



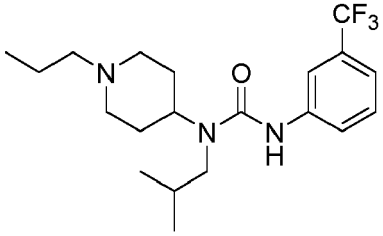
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N,1-dipropilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,68 (s, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,20-3,09 (m, 4H), 2,59 - 2,39 (m, 2H), 2,39 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 1,92 (m, 2H), 1,71 (sa, 2H), 1,64-1,54 (m, 4H), 0,95-0,82 (m, 6H). ^{13}C-RMN (101 MHz, cloroformo-d) δ 154,7, 139,7, 131,60, 131,3 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,2, 124,0 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 123,0, 119,5 (q, J = 4,0 Hz, 1C), 116,6 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 59,7, 52,8, 51,5, 44,4, 28,6, 24,0, 19,0, 11,6, 11,4, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 372,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{19}H_{29}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 372,2262, hallado 372,2265.

Síntesis de 1-butil-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A96)



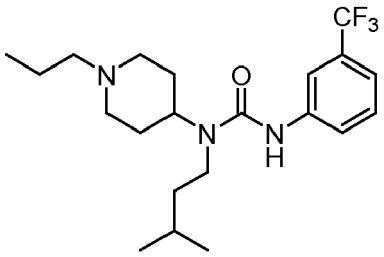
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-butil-1-propilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,69 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,69 - 6,50 (m, 1H), 4,32 (sa, 1H), 3,17 (sa, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,26 (sa, 2H), 1,96 (sa, 2H), 1,84 - 1,63 (m, 5H), 1,63 - 1,52 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,40 - 1,16 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,87 (2, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 154,6, 139,8, 131,0 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,1, 123,0 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 122,9, 119,2 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 116,5 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 60,6, 53,2, 53,0, 42,4, 32,8, 30,3, 20,3, 20,2, 13,8, 11,9, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 386,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{31}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 386,2419, hallado 386,2417.

Síntesis de 1-isobutil-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A146)



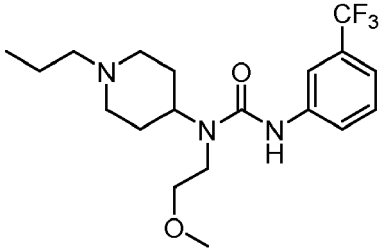
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-isobutil-1-propilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,65 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 6,66 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,03-2,97 (m, 4H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,08 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 1,93-1,80 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 0,91-0,88 (m, 6H), 0,86-0,81 (m, 3H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 139,7, 131,0 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,1, 123,9 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,9, 119,3 (q, J = 4,0 Hz, 1C), 116,4 (q, J = 4,0 Hz, 1 C), 60,1, 53,7, 53,1, 50,4, 28,7, 29,0, 20,4, 19,7, 11,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 386,4, EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{31}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 386,2419, hallado 386,2411.

Síntesis de 1-isopentil-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A130)



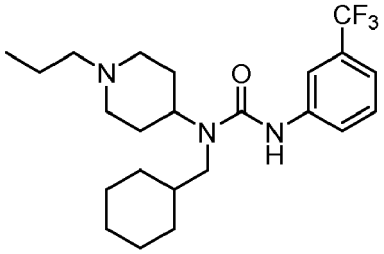
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-isopentil-1-propilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,06 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,16 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,92 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,21 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,77 - 1,50 (m, 5H), 1,45 (p, J = 7,6 Hz, 4H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,8, 130,7 (q, J = 32,7 Hz, 1C), 128,8, 123,8 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 120,6, 118,9 (q, J = 4,0 Hz, 1C), 116,5 (q, J = 4,0 Hz, 1C), 60,4, 53,0, 40,8, 39,3, 30,3, 26,5, 22,3, 20,1, 11,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 400,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{21}H_{33}F_3N_3O$ $[M+H]^+$, 400,2575 hallado 400,2576.

Síntesis de 1-(2-metoxietil)-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.° A248)



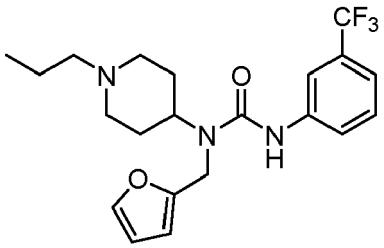
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-(2-metoxietil)-1-propilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,78 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,48-3,32 (m, 5H), 2,95 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,34 - 2,16 (m, 2H), 2,01 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 1,63 (q, J = 11,6 Hz, 2 hr), 1,45 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 0,84 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 156,6, 140,7, 130,7 (q, J = 31,5 Hz, 1C), 128,9, 123,9 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 121,6, 118,1 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 115,2 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 75,1, 60,3, 59,1, 52,9, 52,5, 43,1, 29,6, 20,0, 11,7, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 384,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{19}H_{29}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$, 388,2211 hallado 388,2209.

Síntesis de 1-(ciclohexilmetil)-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A92)



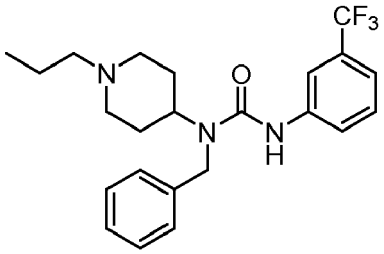
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-(ciclohexilmetil)-1-propilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 2,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,04 (dd, J = 9,5, 6,3 Hz, 2H), 1,74 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 1,66 - 1,32 (m, 11H), 1,26 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 1,07 - 0,83 (m, 3H), 0,73-0,65 (m, 5H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 139,8, 130,8 (q, J = 32,7 Hz, 1C), 128,9, 123,9 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 122,9, 119,0 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 60,4, 54,2, 53,1, 49,1, 38,5, 31,2, 30,4, 26,2, 25,9, 20,1, 11,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 426,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{23}H_{34}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 426,2732, hallado 426,2729.

Síntesis de 1-(furan-2-ilmetil)-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A77)



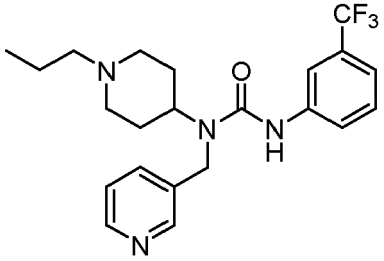
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-(furan-2-ilmetil)-1-propilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,68 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 1H), 7,30 (q, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,23-3,05 (m, 4H), 2,59-2,39 (m, 2H), 2,39 - 2,16 (m, 2H), 2,16 - 1,92 (m, 2H), 1,71 (sa, 2H), 1,63-1,50 (m, 5H), 0,95-0,80 (m, 6H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 151,6, 142,6, 139,9, 131,2 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,2, 124,0 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,7, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 110,9, 108,2, 60,4, 53,1, 52,7, 39,5, 29,6, 20,0, 11,9, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 410,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{21}H_{27}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 410,2055, hallado 410,2052.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A85)



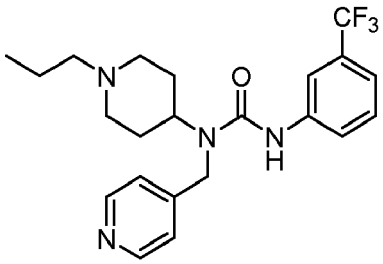
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-propilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (sa, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 7,22 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,49 (sa, 2H), 1,89 (s, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,52 (s, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, DMSO) δ 155,1, 141,3, 139,9, 129,4, 129,0 (q, J = 31,5 Hz, 1C), 128,3, 126,6, 126,3, 124,3 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 123,5, 118,1 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,0 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 58,5, 51,9, 45,1, 28,2, 18,7, 11,4, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 420,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{23}H_{29}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 420,2262, hallado 420,2259.

Síntesis de 1-(1-propilpiperidin-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-3-(3-(trifluorometil)fenil) urea (compuesto n.° A117).



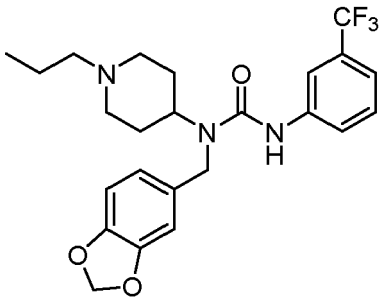
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y 1-propil-N-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,16 (s, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,81 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 2,64 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,95 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 1,70 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 1,50 - 1,25 (m, 4H), 1,13 (sext, J = 7,5 Hz, 2H), 0,52 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,3, 148,8, 147,9, 139,4, 134,1, 133,9, 130,9 (q, J = 32,7 Hz, 1C), 129,1, 123,8 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 123,7, 123,3, 119,6 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,9 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 60,2, 53,5, 52,8, 43,6, 29,9, 19,9, 11,8. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{22}H_{28}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 421,2215, hallado 421,2214.

Síntesis de 1-(1-propilpiperidin-4-il)-1-(piridin-4-ilmetil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.° A147)



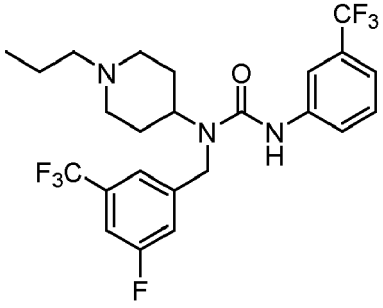
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y 1-propil-N-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 8,39 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,15-4,07 (m, 1H), 2,85 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,17 (dd, J = 9,3, 6,3 Hz, 2H), 1,87 (q, J = 10,3, 8,8 Hz, 2H), 1,58 (s, 4H), 1,37 (sext, J = 7,7 Hz, 2H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, CDCl3) δ 155,3, 149,7, 148,1, 139,3, 130,9 (q, J = 31,5 Hz, 1C), 128,9, 123,7 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 123,6, 121,1, 119,5 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 117,1 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 60,1, 53,4, 52,6, 44,7, 29,8, 19,9, 11,6, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 421,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{22}H_{28}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 421,2215, hallado 421,2215.

Síntesis de 1-(benzo[D][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A93)



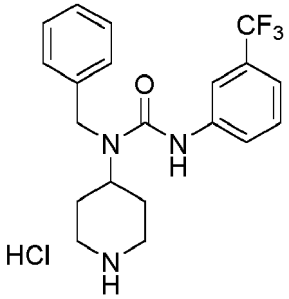
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-propilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 (s, 1H), 7,27 - 7,10 (m, 3H), 6,78 - 6,68 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 4,34 (s, 3H), 2,97 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 4H), 1,44 (sext, J = 10,0 Hz, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 148,7, 147,4, 139,6, 131,2, 131,0 (q, J = 31,5 Hz, 1C), 120,1, 123,9 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,6, 121,1, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 119,1, 116,3 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 108,7, 106,6, 101,3, 60,4, 53,0, 52,5, 45,9, 29,8, 20,0, 11,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 464,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{29}F_3N_3O_3$ [M+H]+, 464,2161 hallado 464,2159.

Síntesis de 1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-1-(1-propilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A68)



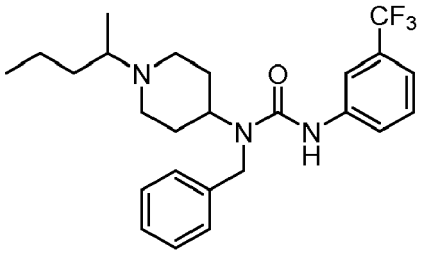
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-(3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil)-1-propilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,18-4,04 (m, 1H), 2,94 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 2,25 (dd, J = 9,2, 6,3 Hz, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,69 (dd, J = 7,9, 3,7 Hz, 4H), 1,45 (sext, J = 7,6 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162,8 (d, J = 250,7 Hz, 1C), 155,3, 142,9 (d, J = 7,56 Hz, 1C), 139,1, 133,0 (qd, J = 33,4, 8,2 Hz), 131,0 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,1, 123,8 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 123,0 (qd, J = 273,4, 2,52 Hz, 1C), 119,9 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 118,6 (p, J = 3,5 Hz, 1C), 117,2 (q, J = 3,9 Hz, 1C), 116,70 (d, J = 22,1 Hz, 1C), 60,4, 54,0, 52,8, 45,3, 30,2, 20,2, 11,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 506,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{27}F_7N_3O$ $[M+H]^+$ 506,2042, hallado 506,2034.

Síntesis de 1-bencil-1-(piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A264)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 4H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,58 (tt, J = 11,9, 4,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,26 (td, J = 13,1, 3,1 Hz, 2H), 2,25 (qd, J = 13,1, 4,2 Hz, 2H), 2,19-2,09 (m, 2H), ^{13}C-RMN (126 MHz, MeOD) δ 156,3, 140,2, 138,4, 130,5 (q, J = 31,5 Hz, 1C), 129,0, 128,4, 127,0, 126,1, 124,2 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 124,1, 119,1 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 117,3 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 51,7, 46,2, 43,7, 26,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 378,3. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{20}H_{23}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 378,1793, hallado 378,1790.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-(pentan-2-il)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A293)

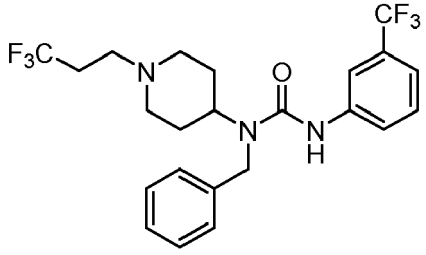


Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(pentan-2-il)piperidin-4-amina.

Escala más pequeña: ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,56 (s, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 - 7,32 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 13,9, 6,1 Hz, 2H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,56-4,40 (m, 1H), 3,01 (sa, 2H), 2,86 - 2,36 (m, 3H), 2,05-1,80 (m, 3H), 1,62 (s, 1H), 1,49 - 1,17 (m, 3H), 1,07 (sa, 3H), 0,92 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,5, 137,2, 131,1 (q, J = 32,7 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,1, 126,1, 123,9 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 122,6, 119,5 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 59,8, 52,3, 49,3, 46,6, 46,2, 34,9, 29,7, 20,0, 14,1, 14,0.

De gran escala: ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,57 (s, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 3H), 7,29 - 7,17 (m, 4H), 6,50 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,37 (tt, J = 12,1, 4,2 Hz, 1H), 2,84-2,80 (m, 2H), 2,57 (sext, J = 7,0 Hz, 1H), 2,42 (td, J = 11,6, 2,5 Hz, 1H), 2,27 (td, J = 11,6, 2,3 Hz, 1H), 1,83 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (dqd, J = 24,1, 12,0, 3,8 Hz, 2H), 1,47 (dq, J = 12,5, 5,2 Hz, 1H), 1,41 - 1,13 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 139,6, 137,5, 130,8 (q, J = 31,5 Hz, 1C), 129,1, 129,0, 127,1, 126,0, 123,9 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 122,6, 119,2 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,3 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 58,8, 53,2, 49,5, 46,1, 46,0, 35,7, 30,6, 30,4, 20,1, 14,1, 14,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 448,2. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{25}H_{33}F_3N_3O$ $[M+H]^+$, 448,2575 hallado 448,2575.

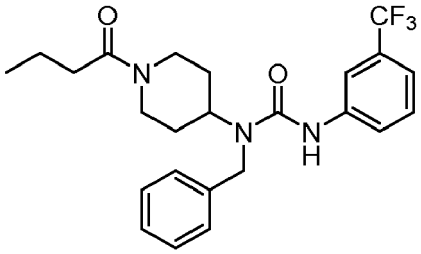
Síntesis de 1-bencil-3-(3-(trifluorometil)fenil)-1-(1-(3,3,3-trifluoropropil)piperidin-4-il)urea (compuesto n.º A76)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(3,3,3-trifluoropropil) piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,55 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,37 - 7,31

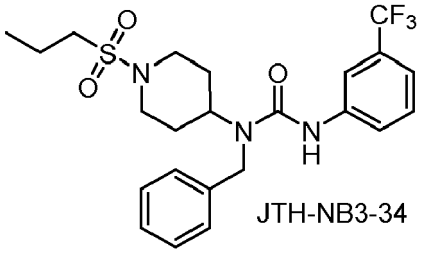
(m, 3H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,45 (tt, J = 12,2, 4,3 Hz, 1H), 2,94 (ddt, J = 11,4, 4,2, 2,0 Hz, 2H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 2,16 (td, J = 11,9, 2,5 Hz, 2H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,71 (qd, J = 12,3, 4,0 Hz, 2H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,5, 137,3, 131,1 (q, J = 32,8 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,0, 126,0, 122,7, 126,5 (q, J = 277,2 Hz, 1C), 123,8 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 119,5 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 52,9, 52,5, 50,6 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 46,1, 32,0 (q, J = 27,7 Hz, 1C), 29,9, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 474,3. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{23}H_{26}F_6N_3O$ $[M+H]^+$, 474,1980 hallado 474,1978.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-butilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A88)



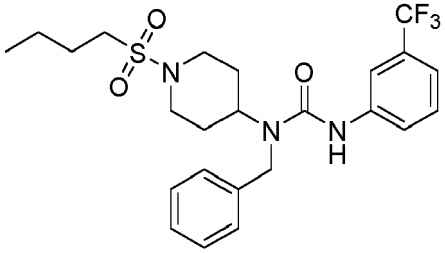
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y 1-(4-(bencilamino)piperidin-1-il)propan-1-ona. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,54 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 - 7,26 (m, 4H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,73 (ddt, J = 13,6, 4,6, 2,6 Hz, 1H), 4,66 (tt, J = 12,2, 4,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,92 (ddt, J = 14,1, 4,5, 2,8 Hz, 1H), 3,12 (td, J = 12,9, 2,6 Hz, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,27 (td, J = 7,4, 3,9 Hz, 2H), 1,96 - 1,75 (m, 2H), 1,62 (sext, J = 10,0 Hx, 2H), 1,53 (qt, J = 12,4, 4,5 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3, 155,4, 139,4, 137,0, 131,0 (q, J = 32,7 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,1, 126,0, 123,8 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 122,8, 119,5 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 52,8, 46,2, 45,0, 41,1, 35,2, 30,7, 29,8, 18,7, 13,9, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 448,2. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{29}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 448,2212, hallado 448,2205.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-(propilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A79)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,56 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,32 (td, J = 17,7, 16,3, 7,8 Hz, 4H), 7,24-7,19 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,56 (tt, J = 12,3, 4,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,96 - 3,77 (m, 2H), 2,93 - 2,75 (m, 4H), 1,90 - 1,84 (m, 2H), 1,81 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,73 (qd, J = 12,3, 4,3 Hz, 3H), 1,04 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 139,3, 136,8, 131,0 (q, J = 32,8 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,1, 125,9, 123,8 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 122,8, 119,6 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,5 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 52,1, 51,4, 46,2, 45,5, 30,0, 16,8, 13,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 484,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{23}H_{29}F_3N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 484,1881, hallado 484,1880.

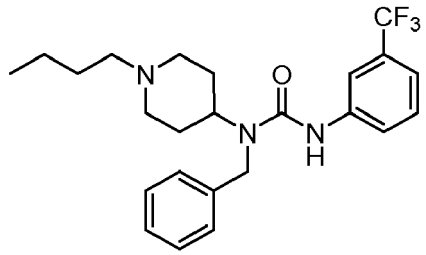
Síntesis de 1-bencil-1-(1-(butilsulfonil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A97)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(butilsulfonil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,57 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (td, J = 17,4, 16,1, 8,1 Hz, 5H), 7,22 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,65 - 4,51 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,86 (dd, J = 12,5, 3,5 Hz, 2H), 2,97 - 2,74 (m, 4H), 1,87 (dd, J = 12,8, 3,5 Hz, 2H), 1,82 - 1,63 (m, 4H), 1,44 (sext, J = 7,4 Hz, 2H), 0,94 (td,

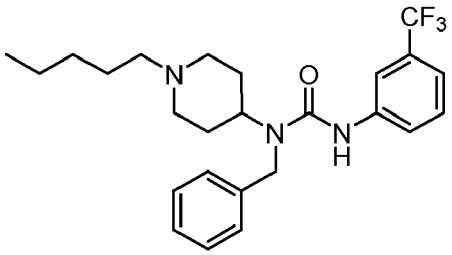
J = 7,4, 1,9 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 139,3, 136,9, 131,0 (q, J = 32,8 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,1, 125,9, 123,8 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 122,8, 119,6 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,5 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 52,1, 49,5, 46,1, 45,6, 30,0, 25,0, 21,6, 13,5, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 498,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{31}F_3N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 498,2038, hallado 498,2036.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-butilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A37)



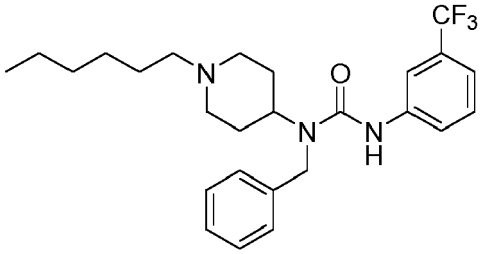
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-butilpiperidin-4-amina. 1H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,60 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,38 (tt, J = 10,6, 50 Hz, 1H), 2,96 (dt, J = 12,4, 2,8 Hz, 2H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 1,99 (td, J = 11,4, 3,4 Hz, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 4H), 1,43 (ddd, J = 15,4, 8,9, 6,1 Hz, 2H), 1,30 (sext, J = 7,3 Hz, 2H), 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 139,5, 137,5, 130,8 (q, J = 31,5 Hz, 1C), 128,9, 128,8, 127,6, 125,9, 123,8 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 122,7, 119,1 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 58,1, 52,9, 52,8, 45,8, 29,9, 29,1, 20,6, 13,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 434,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{31}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 434,2419, hallado 434,2418.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-pentilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A43)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-pentilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,58 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,6, 6,6 Hz, 2H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,48 (tt, J = 10,6, 5,0 Hz, 1H), 3,07 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,47 - 2,28 (m, 2H), 2,15 (td, J = 11,4, 3,6 Hz, 2H), 1,90-1,78 (m, 4H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,38 - 1,20 (m, 4H), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,5, 137,3, 131,0 (q, J = 32,8 Hz, 1C), 129,2, 129,0, 127,9, 126,0, 123,8 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 122,7, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 58,3, 52,8, 52,4, 46,0, 29,6, 29,4, 26,2, 22,4, 13,9, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 448,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{25}H_{33}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 448,2575, hallado 448,2572.

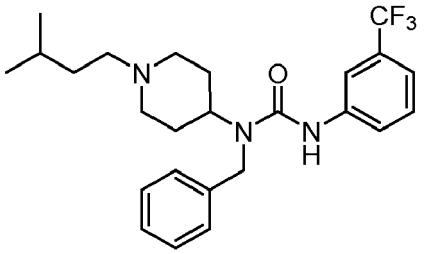
Síntesis de 1-bencil-1-(1-hexilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A289)



Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-hexilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,57 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 6,6 Hz, 2H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,28 (dd, J = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,04 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 2H), 1,85-7,78 (m, 4H), 1,48 (td, J = 11,4, 9,5, 5,8 Hz, 2H), 1,35-1,20 (m, 8H), 0,93-0,84 (m, 4H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,5, 137,4, 131,0 (q, J = 32,8 Hz, 1C), 129,2, 129,0, 126,0, 123,9 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 122,7, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 58,5, 53,0, 52,5, 46,0, 31,6, 29,6, 27,2,

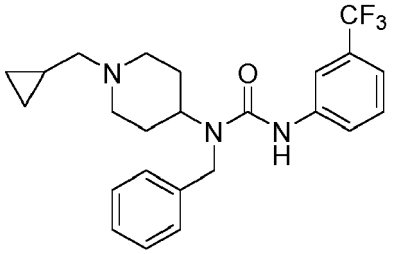
26,7, 22,5, 14,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 462,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{26}H_{35}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 462,2732, hallado 462,2730.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-isopentilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A90)



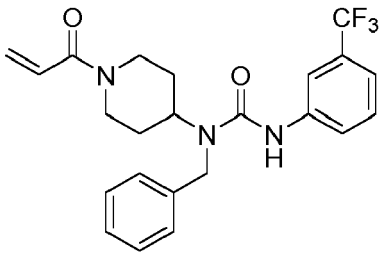
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-isopentilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,55 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 3,05 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,49 - 2,26 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,82 (sa, 4H), 1,55 (sept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,46 - 1,29 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,6, 6H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,5, 137,3, 131,1 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,0, 126,1, 123,9 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,6, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 56,7, 53,1, 52,5, 46,1, 35,7, 29,7, 26,7, 22,6, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 448,36. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{25}H_{33}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 448,2576, hallado 448,2571.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil) urea (compuesto n.° A30)



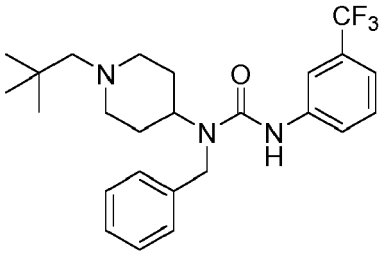
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(ciclopropilmetil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,59 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,34-7,18 (m, 6H), 6,54 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,5-4,35 (m, 1H), 3,19 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 2,34-2,27 (m, 2H), 2,18 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 1,94-1,76 (m, 4H), 0,90-0,85 (m, 1H), 0,58-0,48 (m, 2H), 0,16-0,08 (m, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 139,5, 137,4, 131,0 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,2, 129,0, 127,8, 126,0, 123,8 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,7, 119,3 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 63,2, 52,8, 52,4, 46,0, 29,5, 8,0, 4,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 432,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{29}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 432,2262, hallado 432,2261.

Síntesis de 1-(1-acrilpiperidin-4-il)-1-bencil-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A65)



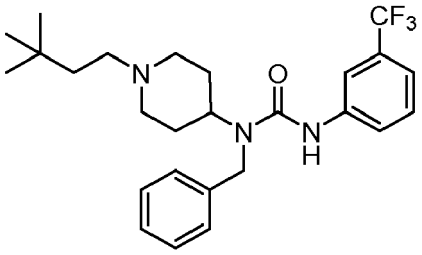
Se preparó como se ha descrito anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y 1-(4-(bencilamino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 (s, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7 (m, 5H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,26 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,86 - 4,58 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,08 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 2,71 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 1,92 (t, J = 15,6 Hz, 3H), 1,73 - 1,45 (m, 3H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165,3, 155,4, 139,3, 136,81, 131,1 (q, J = 32,8 Hz, 1C), 129,4, 129,2, 128,2, 128,0, 127,4, 126,0, 123,8 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 122,7, 119,6 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 52,6, 46,3, 45,3, 41,7, 30,8, 29,7, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 432,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{23}H_{25}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 432,1878, hallado 432,1884.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-neopentilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A102)



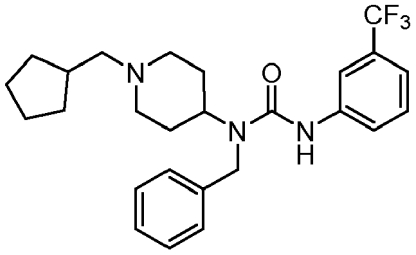
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-neopentilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 (s, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,45 - 4,26 (m, 1H), 2,85 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,46 - 2,29 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,74 (s, 4H), 0,84 (s, 9H). ^{13}C-RMN (126 MHz, CDCl3) δ 155,5, 139,6, 137,5, 131,1 (q, J = 31,5 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,0, 126,2, 123,9 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 122,6, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,3 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 69,6, 55,8, 52,9, 46,3, 33,1, 30,7, 27,7, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 448,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{25}H_{33}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 448,2575, hallado 448,2571.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A298)



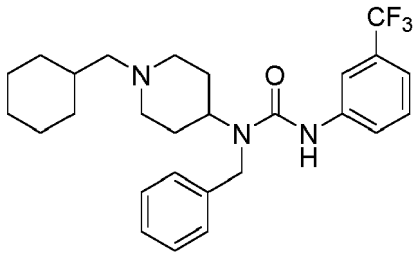
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(3,3-dimetilbutil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,57 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,21 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 3,03 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,08 (td, J = 11,6, 2,9 Hz, 2H), 1,87 - 1,67 (m, 4H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 0,90 (s, 9H). ^{13}C-RMN (126 MHz, CDCl3) δ 155,5, 139,5, 137,4, 131,0 (q, J = 32,8 Hz, 1C), 129,2, 129,0, 127,9, 126,0, 123,8 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 122,7, 119,3 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 54,4, 53,2, 52,7, 46,0, 40,5, 29,9, 29,7, 29,4, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 462,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{26}H_{35}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 462,2732, hallado 462,2731.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil) urea (compuesto n.° A150)



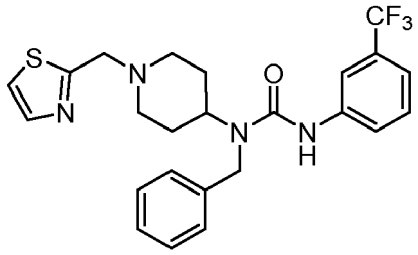
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(ciclopentilmetil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,60 (s, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,28 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,61 - 4,42 (m, 3H), 3,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,34 (td, J = 12,2, 2,7 Hz, 2H), 2,19 - 1,97 (m, 3H), 1,95 (s, 1H), 1,81 (ddd, J = 19,2, 10,0, 5,0 Hz, 4H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,45 (m, 5H), 1,32 - 1,06 (m, 4H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,5, 137,2, 131,0 (q, J = 32,8 Hz, 1C), 129,2, 129,0, 127,9, 126,0, 123,8 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 122,7, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 67,1, 63,3, 52,8, 51,7, 46,1, 42,0, 36,5, 31,6, 29,0, 28,4, 25,3, 25,0, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 460,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{26}H_{33}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 460,2575, hallado 460,2573.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A149)



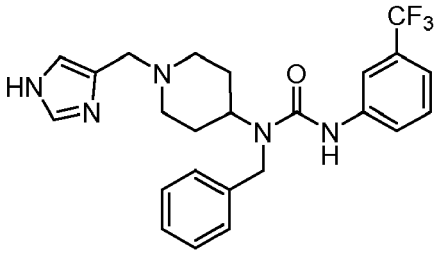
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(ciclohexilmetil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,55 (d, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 6,8 Hz, 2H), 7,36-7,31 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50 - 4,38 (m, 1H), 2,97 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 2,25-2,00 (m, 4H), 1,89 - 1,58 (m, 10H), 1,54 - 1,37 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 4H), 0,97 - 0,73 (m, 3H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,6, 137,4, 131,0 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,0, 126,1, 123,8 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,6, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 65,3, 53,6, 52,8, 46,2, 35,2, 31,9, 29,8, 26,7, 26,1, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 474,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{27}H_{35}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 474,2732, hallado 474,2725.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil) urea (compuesto n.° A106)



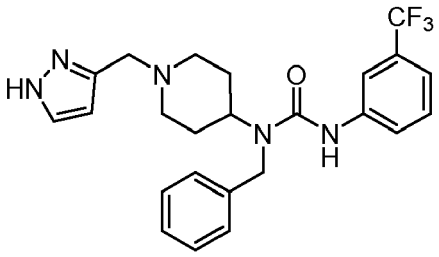
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(tiazol-2-ilmetil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,68 (sa, 1H), 7,53 (sa, 1H), 7,40 (td, J = 7,7, 1,8 Hz, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50 - 4,33 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,02 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 2,33 (q, J = 11,2, 8,3 Hz, 2H), 1,81 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 4H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 142,3, 139,5, 137,3, 131,0 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,3, 129,0, 128,0, 126,1, 123,8 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,6, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,3 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 59,2, 53,1, 52,4, 46,1, 29,9,, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 475,3. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{26}F_3N_4OS$ $[M+H]^+$ 475,1779, hallado 475,1772.

Síntesis de 1-(1-((1H-imidazol-4-il)metil)piperidin-4-il)-1-bencil-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A184)



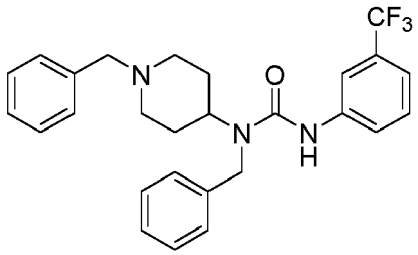
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y 1-((1H-imidazol-4-il)metil)-N-bencilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,54 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 9,1 Hz, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,42 (td, J = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,98 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,15 (td, J = 11,9, 3,0 Hz, 2H), 1,86 - 1,67 (m, 4H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,5, 137,3, 134,9, 131,1 (q, J = 32,8 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,0, 126,1, 123,9 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 122,7, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,3 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 52,9, 52,8, 46,3, 38,9, 29,9, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 458,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{27}F_3N_5O$ $[M+H]^+$ 458,2167, hallado 458,2161.

Síntesis de 1-(1-((1H-pirazol-3-il)metil)piperidin-4-il)-1-bencil-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A180)



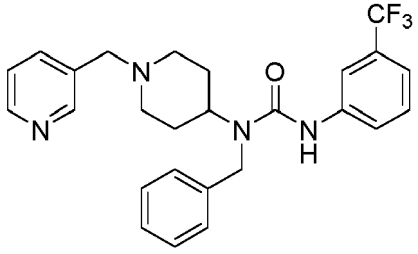
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y 1-((1H-pirazol-3-il)metil)-N-bencilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J = 7,6, 6,2, 1,3 Hz, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (dt, J = 9,0, 1,6 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 3H), 1,88 - 1,68 (m, 4H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,5, 137,3, 131,1 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,0, 126,1, 123,8 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,7, 119,5 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 54,2, 53,0, 52,7, 46,3, 30,9, 29,8 *m/z* (APCI-pos) M+1 = 458,4, EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{24}H_{27}F_3N_5O$ $[M+H]^+$ 458,2167, hallado 458,2173.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A294)



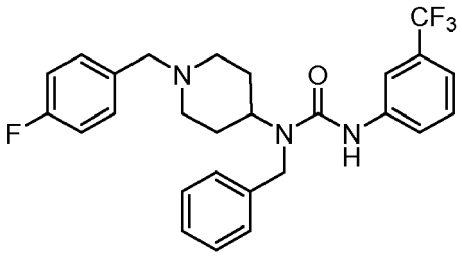
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N,1-dibencilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,79 - 7,68 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,11 (m, 10H), 6,33 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,50-4,40 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,03 - 2,84 (m, 2H), 2,23 - 2,07 (m, 2H), 1,77 (qt, J = 11,9, 3,4 Hz, 4H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 139,6, 138,4, 137,4, 131,1 (q, J = 31,3 Hz, 1C), 129,5, 129,4, 129,1, 129,1, 128,2, 128,1, 127,05, 126,1, 123,9 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,6, 119,5 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 63,0, 53,0, 52,9, 46,2, 30,2, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 468,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{27}H_{29}F_3N_3O$ $[M+H]^+$ 468,2262, hallado 468,2259.

Síntesis de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-(piridin-3-ilmetil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.° A170)



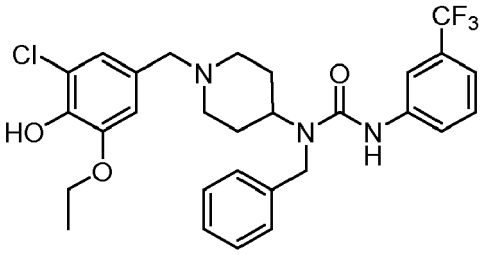
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,54 - 8,40 (m, 2H), 7,63 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,26-7,17 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,44 (tt, J = 10,7, 4,9 Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,90 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,12 (td, J = 11,1, 10,6, 2,8 Hz, 2H), 1,80-1,66 (m, 4H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 150,2, 148,5, 139,6, 137,4, 136,5, 133,6, 130,9 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,1, 128,9, 127,8, 126,0, 123,8 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 123,2, 122,7, 119,3 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 59,9, 52,8, 52,7, 46,0, 29,9, *m/z* (APCIpos) M+1 = 469,41. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{26}H_{28}F_3N_4O$ $[M+H]^+$ 469,2215, hallado 469,2215.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-(4-fluorobenzil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A171)



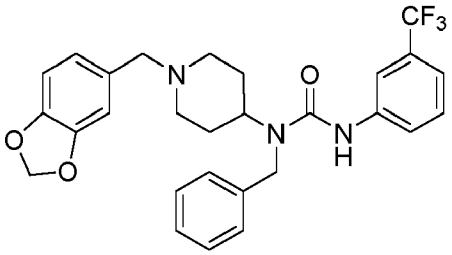
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-(4-fluorobencil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,59 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 7,32 - 7,21 (m, 6H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,47 (tt, J = 11,9, 4,5 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,88 - 1,67 (m, 4H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 161,9 (d, J = 246,4 Hz, 1C), 155,4, 139,6, 137,4, 134,1, 131,0 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 130,5, 130,4, 129,2, 129,0, 127,9, 126,0, 123,9 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,6, 119,3 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 115,0, 114,8, 62,0, 52,9, 52,5, 46,1, 30,1, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 486,3. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{27}H_{28}F_4N_3O$ $[M+H]^+$ 486,2168, hallado 468,2171.

Síntesis de 1-(1-bencilpiperidin-4-il)-1-(3-cloro-5-etoxi-4-hidroxibencil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A34)



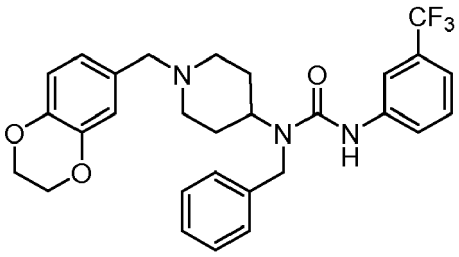
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y 4-((4-(bencilamino)piperidin-1-il)metil)-2-cloro-6-etoxifenol. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 (s, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 6,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (sa, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,11 (q, J = 70 Hz, 2H), 3,39 (sa, 2H), 2,94 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 1,85-1,65 (m, 4H), 1,43 (t, J = 6,9 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 146,6, 139,5, 137,3, 131,1 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,4, 129,1, 128,1, 126,1, 123,9 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 122,6, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 119,1, 116,4 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 111,0, 65,0, 62,3, 52,9, 46,3, 29,9, 14,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 562,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{29}H_{32}ClF_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 562,2084, hallado 562,2091.

Síntesis de 1-(1-(benzo[D][1,3]dioxol-5-ilmetil)piperidin-4-il)-1-bencil-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A58)



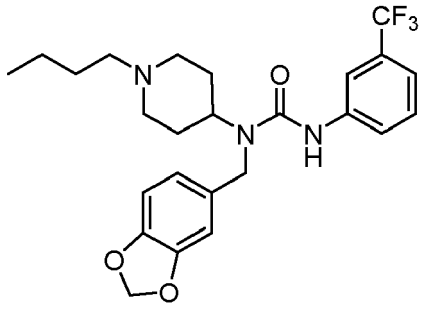
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-N-bencilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,54 (s, 1H), 7,41 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (tt, J = 11,1, 4,2 Hz, 1H), 3,40 (s, 2H), 2,93 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,10 (t, J = 10,0 Hz, 2H), 1,88 - 1,57 (m, 4H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 147,6, 146,5, 139,6, 137,4, 132,2, 131,1 (q, J = 32,7 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,0, 126,1, 123,9 (q, J = 273,4 Hz, 1C), 122,6, 122,1, 119,4 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 116,3 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 109,3, 107,8, 100,8, 62,6, 52,8, 46,2, 30,1, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 512,4. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{28}H_{29}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 512,2161, hallado 512,2155.

Síntesis de 1-bencil-1-(1-((2,3-dihidrobenzo[B][1,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



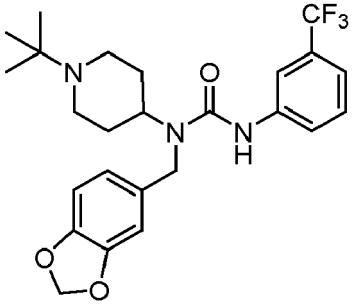
Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-bencil-1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4] dioxina-6-ilo)metilo)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,57 (s, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,21 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 6,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H) 4,55 (s, 2H), 4,24 (s, 4H), 3,78 (sa, 2H), 3,48 - 3,10 (m, 2H), 2,59 (sa, 2H), 2,32 (s, 2H), 2,00 - 1,75 (m, 2H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 143,6, 139,3, 136,9, 131,1 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,3, 129,1, 128,1, 126,1, 123,9 (q, J = 273,7 Hz, 1C), 123,6, 122,7, 119,6 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 117,7, 116,5 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 64,3, 64,2, 60,8, 51,9, 50,8, 46,2, 27,5, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 526,3. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{29}H_{31}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 526,2317, hallado 526,2312.

Síntesis de 1-(benzo[D][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-(1-butilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-butilpiperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,53 (s, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,77 - 6,65 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 4,33 (s, 2 hr), 4,33 - 4,19 (m, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 2H), 1,95 (td, J = 11,7, 3,2 Hz, 2H), 1,74-1,58 (m, 4H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 1,30 - 1,02 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155,4, 148,5, 147,2, 139,6, 131,4, 130,9 (q, J = 32,3 Hz, 1C), 129,0, 123,8 (q, J = 272,7 Hz, 1C), 122,6, 119,2 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 119,1, 116,3 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 108,5, 106,5, 101,2, 58,2, 53,0, 52,8, 45,8, 30,0, 29,2, 20,6, 13,9, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 478,5. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{25}H_{31}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 478,2317 hallado 478,2316.

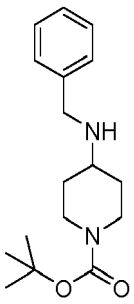
Síntesis de 1-(benzo[D][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-(1-(terc-butil)piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea



Se preparó como se describió anteriormente a partir de isocianato de 3-(trifluorometil)fenilo y N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1-(terc-butil)piperidin-4-amina. ^{1}H-RMN (500 MHz, cloroformo-d) δ 7,64 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,39 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,34-2,22 (m, 2H), 1,91 - 1,68 (m, 4H), 1,12 (s, 9H). ^{13}C-RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 155,5, 148,5, 147,2, 139,6, 131,3, 130,9 (q, J = 31,5 Hz, 1C), 129,0, 123,9 (q, J = 272,2 Hz, 1C), 122,6, 119,3 (q, J = 3,8 Hz, 1C), 119,1, 116,3 (p, J = 3,8 Hz, 1C), 108,6, 106,5, 101,2, 55,1, 52,7, 45,8, 45,6, 30,2, 25,8, *m/z* (APCI-pos) M+1 = 478,3. EMAR (ESI+) *m/z* calc. para $C_{25}H_{31}F_3N_3O_3$ $[M+H]^+$ 478,2317, hallado 478,2323.

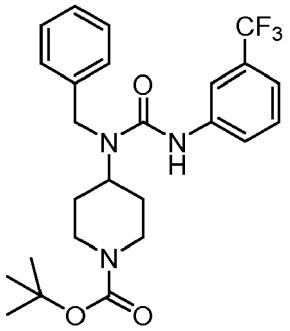
e. Preparación de 4-(1-bencil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Síntesis de 4-(bencilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



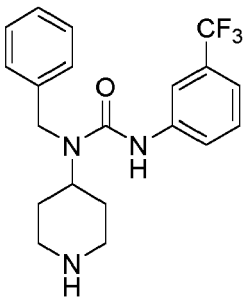
A una disolución agitada de 1-Boc-4-piperidona (0,200 g, 1,00 mmol, 1 equiv.) y bencilamina (0,110 ml, 1,00 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (4 ml) se le añadió ácido acético (0,115 ml, 2,01 mmol, 2 equiv.). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,255 g, 1,21 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h), se inactivó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc (x2), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 ($MeOH/CH_2Cl_2$, del 2 % al 15 %) para dar 0,295 g (100 % de rendimiento) del producto deseado como un aceite incoloro.

Síntesis del 4-(1-bencil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



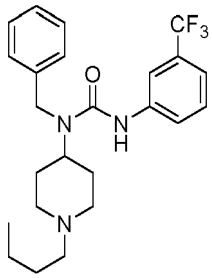
A una disolución agitada de 4-(bencilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,280 g, 0,964 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió DIPEA (0,336 ml, 1,93 mmol, 2 equiv.), después de agitar durante 5 min, se añadió 1-isocianato-3-(trifluorometil)benceno (0,146 ml, 1,06 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h), se diluyó con EtOAc, se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para dar un líquido amarillo pálido. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 ($MeOH/CH_2Cl_2$, del 1 % al 10 %) para dar 0,404 g (88 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco.

f. Síntesis de 1-bencil-1-(piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A261)



A una disolución agitada de 4-(1-bencil-3-(3-(trifluorometil)fenil)ureido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 1,05 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 °C se le añadió lentamente TFA (0,0481 ml, 6,28 mmol, 6 equiv.). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h) y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se suspendió en H_2O (7 ml), se neutralizó con una disolución acuosa 2 M de NaOH (3 ml), se extrajo con CH_2Cl_2 (x3), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 0,400 g (100 % de rendimiento bruto) en forma de un sólido de color blanco.

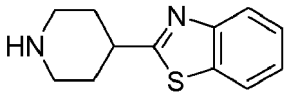
g. Síntesis de 1-bencil-1-(1-butilpiperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (compuesto n.º A21)



A una disolución agitada de 1-bencil-1-(piperidin-4-il)-3-(3-(trifluorometil)fenil)urea (0,100 g, 0,265 mmol, 1 equiv.) y butiraldehído (0,0240 ml, 0,265 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (1,5 ml) se le añadió ácido acético (0,0300 ml, 0,530 mmol, 2 equiv.). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,0840 g, 0,397 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h), se inactivó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc (x2), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (EtOAc/Hex, de 1:1 a 1:0 después MeOH/CH_2Cl_2, del 2 % al 15 %) para dar 0,0840 g (73 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido de color blanco.

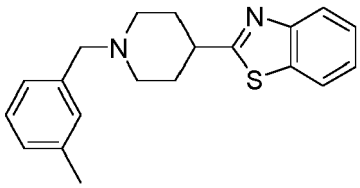
h. Preparación de 2-(1-(3-metilbencil)piperidin-4-il)benzo[D]tiazol

Síntesis de 2-(piperidin-4-il)benzo[D]tiazol



Una disolución de ácido piperidin-4-carboxílico (0,150 g, 1,16 mmol, 1 equiv.) en ácido polifosfórico (PPA) (2,0 ml) se calentó hasta 160 °C y se agitó hasta que el ácido se disolvió por completo. A la mezcla homogénea en agitación se le añadió 2-aminotifenol (0,124 ml, 1,16 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 160 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con una disolución acuosa 2 M de NaOH (20 ml), se extrajo con EtOAc, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 0,285 g de un sólido verdoso. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (EtOAc/Hex, de 1:10 a 2:1 para eliminar las impurezas/SM y luego MeOH al 20 %/CH_2Cl_2 para eluir el producto). El lavado de la columna se concentró luego a presión reducida para dar 0,170 g (67 %) del producto deseado como un sólido blanco.

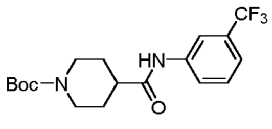
Síntesis de 2-(1-(3-metilbencil)piperidin-4-il)benzo[D]tiazol



A una disolución agitada de 2-(piperidin-4-il)benzo[d]tiazol (0,055 g, 0,252 mmol, 1 equiv.) y 3-metilbenzaldehído (0,030 ml, 0,253 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió ácido acético (0,029 ml, 0,504 mmol, 2 equiv.). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,080 g, 0,378 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche (aprox. 16 h), se inactivó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con EtOAc, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 0,065 g (80 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido de color blanco.

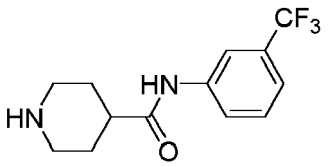
i. Preparación de 1-(4-metoxibenzoil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carboxamida (compuesto n.º C1)

Síntesis del 4-((3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



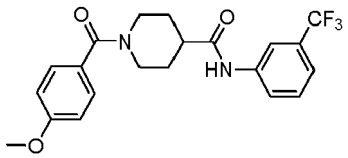
A una disolución agitada de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (0,229 g, 1,00 mmol, 1 equiv.) en DMF (4 ml) se le añadió DIPEA (0,523 ml, 3,00 mmol, 3 equiv.), HBTU (0,455 g, 1,20 mmol, 1,2 equiv.) y 3-(trifluorometil)anilina (0,150 ml, 1,20 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche (aprox. 16 h). A la mañana siguiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,1 N, una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 0,5 g de aceite rojo impuro. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (EtOAc:hexano, de 1:10 a 10:1) para dar 0,372 g (100 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido de color blanco.

Síntesis de N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carboxamida



A una disolución agitada de 4-((3-(trifluorometil)fenil)carbamoil)piperidin-1-carboxilato de ferc-butilo (0,350 g, 0,940 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añadió TFA (0,720 ml, 9,40 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se neutralizó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se llevó a la siguiente reacción sin caracterización o purificación adicional.

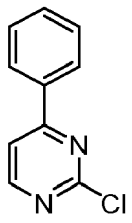
Síntesis de 1-(4-metoxibenzoil)-N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carboxamida (compuesto n.° C1)



A una disolución agitada de N-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-carboxamida en bruto (0,250 g, 0,918 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añadió DIPEA (0,240 ml, 1,38 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (0,022 g, 0,184 mmol, 0,2 equiv.) y cloruro de 4-metoxibenzoílo (0,149 ml, 1,10 mmol, 1,2 equiv.). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl acuoso 1 M, una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en SiO_2 (EtOAc/hex de 1:10 a 10:1) para dar 0,270 g (72 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido de color amarillo.

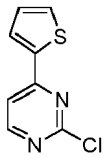
j. Preparación de (5-isopropil-1-(4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)(4-propilpiperazin-1-il)metanona (compuesto n.º E1)

Síntesis de 2-cloro-4-fenilpirimidina



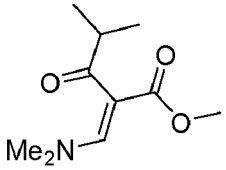
A una disolución agitada de 2,4-dicloropirimidina (0,200 g, 1,34 mmol, 1 equiv.) en mezcla de tolueno y DMF (1,8/0,2 ml) se le añadió K_2CO_3 (0,557 g, 4,03 mmol, 1 equiv.) y ácido fenilborónico (0,196 g, 1,61 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se irradió en el microondas (185 °C, 10 min), se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite marrón en bruto se purificó por cromatografía en SiO_2 (EtOAc/hex, de 1:10 a 3:7) para dar un 0,140 g (55 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco.

Síntesis de 2-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidina



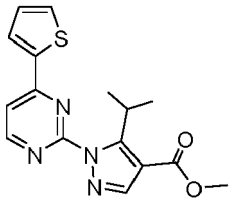
A una disolución agitada de tiofeno (1,96 ml, 24,5 mmol, 2 equiv.) en Et_2O seco (25 ml) a -40 °C se le añadió gota a gota N-BuLi (1,7 M en hexanos; 7,77 ml, 13,5 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C, se agitó durante 15 minutos y se enfrió hasta -40 °C. Se añadió una suspensión de 2-cloropirimidina (1,40 g, 12,2 mmol, 1 equiv.) en Et_2O seco (30 ml) en porciones de 5 ml durante 15 min. La suspensión resultante se agitó durante 30 min a -40 °C, se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó a 0 °C con H_2O (0,33 ml, 1,5 equiv.) en THF (3 ml) y se añadió una disolución de DDQ (3,05 g, 13,5 mmol, 1,1 equiv.) en THF (15 ml). La suspensión resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 15 min, se enfrió hasta 0 °C, se diluyó con hexanos (10 ml) y se añadió una disolución acuosa 3 M de NaOH (10 ml). La suspensión se agitó durante 5 min a 0 °C, se diluyó con H_2O, la capa orgánica se separó, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (EtOAc:Hex, de 1:10 a 1:1) para dar 1,72 g (72 % de rendimiento) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Síntesis del (E)-2-((dimetilamino)metilen)-4-metil-3-oxopentanoato de metilo



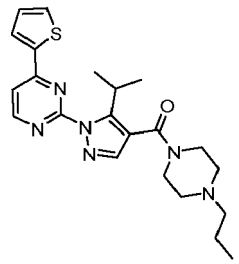
A una disolución agitada de 4-metil-3-oxopentanoato de metilo (1,2 ml, 8,43 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dioxano (20 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,34 ml, 10,1 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El aceite amarillo en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (EtOAc:Hex de 1:10 a 3:1) para dar 1,4 g (83 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo.

Síntesis del 5-isopropil-1-(4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo



A una disolución agitada de 2-cloro-4-(tiofen-2-il)pirimidina (0,700 g, 3,56 mmol, 1 equiv.) en piridina seca (12 ml) se le añadió hidrazina anhidra (PRECAUCIÓN; 1,23 ml, 39,2 mmol, 11 equiv.). La mezcla de reacción homogénea de color amarillo pálido se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla en bruto se concentró a presión reducida y el sólido residual se suspendió en H_2O (4 ml), se filtró, se lavó con MeOH frío y se secó para dar un sólido amarillo pálido. El sólido en bruto se suspendió en etanol seco (16 ml) y se añadieron (E)-2-((dimetilamino)metilen)-4-metil-3-oxopentanoato de metilo (0,851 g, 4,27 mmol, 1,2 equiv.) y ácido acético (0,410 ml, 7,12 mmol, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con HCl 0,1 M, una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a presión reducida para dar 1,28 g (110 % de rendimiento en masa) de un sólido de color amarillo (aprox. 90 % puro por ^{1}H-RMN).

Síntesis de (5-isopropil-1-(4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-il)(4-propilpiperazin-1-il)metanona (compuesto n.º E1)

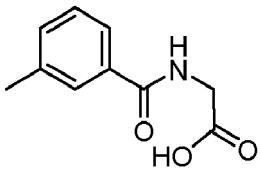


A una disolución agitada de 5-isopropil-1-(4-(tiofen-2-il)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (0,100 g, 0,305 mmol, 1 equiv.) en dioxano (5 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio (0,036 g, 1,52 mmol, 5 equiv.) en agua (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mañana siguiente, el análisis de CCF reveló la presencia de una gran cantidad de material de partida, por lo tanto, se añadió una disolución de adición de hidróxido de litio (0,109 g, 4,57 mmol, 15 equiv.) en agua (1,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h adicionales, se diluyó con EtOAc, el ácido deseado se extrajo en la capa de agua con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, la capa orgánica se separó, el pH de la capa acuosa se ajustó a aprox. 1 con HCl concentrado, la capa acuosa ácida se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida para dar el ácido en bruto como un aceite de color amarillo.

El ácido en bruto se diluyó con DMF (1 ml), y se añadieron secuencialmente 1-propilpiperazina (0,115 g, 0,396 mmol, 1,3 equiv.), DIPEA (0,265 ml, 1,52 mmol, 5 equiv.) y HBTU (0,139 g, 0,365 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (CH_2Cl_2, MeOH de 10:1 a 5:1) para dar 0,043 g (33 % de rendimiento) del producto deseado.

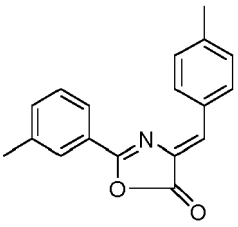
k. Preparación de 3-metil-N-(3-metil-6-oxo-1-fenil-4-(p-tolil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida

Síntesis de (3-metilbenzoil)glicina



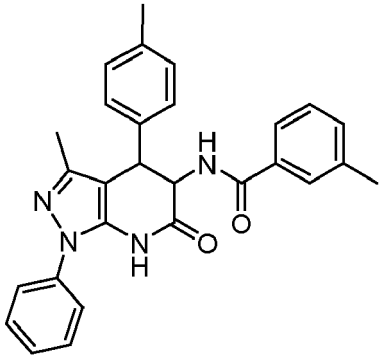
A una disolución agitada de glicina (0,971 g, 12,9 mmol, 1 equiv.) en una disolución acuosa al 10 % de NaOH (12 ml) se le añadió cloruro de benzoílo (1,70 ml, 12,9 mmol, 1,0 equiv.) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió hasta 0 °C, se acidificó hasta pH aprox. 2, se extrajo con EtOAc, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para dar 2,2 g (88 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco.

Síntesis de (Z)-4-(4-metilbenciliden)-2-(M-tolil)oxazol-5(4H)-ona



A una mezcla de 4-metilbenzaldehído (0,610 ml, 5,18 mmol, 1 equiv.), (3-metilbenzoil)glicina (1,00 g, 5,18 mmol, 1 equiv.) y cloruro de tosilo (0,987 g, 5,18 mmol, 1 equiv.) se le añadió DMF (0,399 ml, 5,18 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se calentó usando irradiación de microondas (2,5 min a 80 °C). La reacción se diluyó con EtOH/H_2O (10:7,5 ml) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con H_2O para dar 0,6 g (42 % de rendimiento) como un sólido blanco impuro.

Síntesis de 3-metil-N-(3-metil-6-oxo-1-fenil-4-(p-tolil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il)benzamida



A una disolución agitada de (Z)-4-(4-metilbenciliden)-2-(m-tolil)oxazol-5(4H)-ona en bruto (0,200 g, 0,721 mmol, 1 equiv.) y 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina (0,125 g, 0,721 mmol, 1 equiv.) en NMP/ácido acético (2:1; 0,9 ml) se le irradió en el microondas (180 °C, 5 min). La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl, una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en SiO_2 (EtOAc/hex; de 1:10 a 2:1) para dar dos fracciones principales que consisten en los isómeros cis y trans. Cada fracción se sometió de nuevo independientemente a cromatografía en SiO_2 (EtOAc/hex; de 1:10 a 2:1) para dar 15 mg del isómero cis (5 % de rendimiento) y 20 mg del isómero trans (6 % de rendimiento) como sólidos blancos.

3. Métodos de biología

a. Ensayo de TR-FRET

El ensayo de TR-FRET se ilustra en la figura 3A y la figura 3B. El cóctel de ensayo de TR-FRET se preparó mezclando Biotina-$DCN1^P$ 50 nM, péptido UBC12 AlexaFluor488 20 nM y conjugado de Tb-estreptavidina 2,5 nM (Life Technologies) en Hepes 25 mM, NaCl 10 mM, Triton X-100 al 0,1 %, DTT 0,5 mM, pH 7,5. Se alicuotaron 20 ul del cóctel en placas negras de 384 pocillos (Corning8849BC) usando WellMate y se incubaron durante aproximadamente 1 hora. Los compuestos se introdujeron a la concentración deseada usando el Biomek y las muestras se incubaron a t.a. durante 60 min. La señal de TR-FRET se leyó mediante el lector de placas Pherastar.

Los datos de CI_{50} se calcularon como se describió previamente (Stewart *et al.*, 2005, Cell Rep. 6 de noviembre de 2014; 9(3):829-41. doi: 10.1016/j.celrep.2014.09.028. Epub 23 de octubre de 2014). Brevemente, se analizaron los datos de concentración-respuesta usando una secuencia de comandos personalizada escrita en el lenguaje R (R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). Brevemente, los compuestos se modelaron mediante la función logística de cuatro parámetros ("ecuación de Hill"):

$$y = y_0 + (y_{Fin} - y_0)/(1 + (CE_{50} / x)^{-Hill})$$

donde y es la actividad, x = concentración logarítmica, CE_{50} es la concentración logarítmica a la mitad de la respuesta máxima observada, y y_0 e y_{Fin} son las respuestas a concentraciones cero e infinita, respectivamente.

Los parámetros de Hill se estimaron usando la función *drm* en el paquete R *drc* (Ritz, C. & Streibig, J. C. (2005) Bioassay Analysis using R. J. Statist. Software, vol. 12, tema 5) con argumentos modificados que especifican restricciones de parámetros y una función escrita personalizada para estimar valores de parámetros iniciales. Para proporcionar una estimación robusta de los parámetros del modelo, se realizó un enfoque de eliminación de valores atípicos que emplea validación cruzada de dejar uno fuera. Finalmente, se determinaron los intervalos de confianza para los parámetros del modelo usando un enfoque de arranque. Los mejores parámetros de Hill se usaron para definir una curva base. Se tomaron muestras de los residuos del ajuste del modelo, con reemplazo, y se añadieron a la curva base en cada concentración observada. La curva de dosis-respuesta resultante se reajustó usando el procedimiento descrito anteriormente para generar un nuevo conjunto de parámetros de Hill. Este proceso se repitió 200 veces para generar una distribución para cada parámetro de Hill a partir de la cual pudieron obtenerse intervalos de confianza del 95 %.

b. Ensayos de pulso-persecución

El ensayo de pulso-persecución y los datos relacionados se ilustran en las figuras 4A-C. La inhibición por compuestos de la actividad de co-E3 mediada por $Dcn1^P$ se monitorizó usando ensayos de pulso-persecución para monitorizar exclusivamente los efectos de la transferencia de Nedd8 a Cul2 sin detectar etapas anteriores en la reacción. Para el "pulso", se cargaron 10 μM de Ubc12 durante 15 minutos a temperatura ambiente con APPBP1/UBA3 0,2 μM, [^{FAM}]-Nedd8 15 μM, en Hepes 50 mM, NaCl 100 mM, ATP 1,25 mM, $MgCl_2$ 2,5 mM, pH 7,5. Las reacciones de carga se

inactivaron mediante la adición de EDTA hasta 50 mM y se incubaron en hielo durante 5 minutos. Las reacciones de persecución implicaron la dilución del conjugado de UBC12~[^{FAM}]-tioéster de Nedd8 hasta 40 nM en Tris 50 mM, NaCl 50 mM, EDTA 50 mM, BSA 0,5 mg/ml, pH 6,8. Las reacciones de persecución se inactivaron a 0 °C mediante la adición de complejos de $CUL2^{CTD}$:$DCN1^{P}$ premezclados, con o sin las concentraciones indicadas de inhibidor de molécula pequeña, a una concentración final de 125 nM. Las alícuotas se retiraron en los momentos indicados y se inactivaron con tampón de muestra de SDS-PAGE 2X. Los productos de reacción se calentaron a 70 °C durante 1,5 minutos y se separaron en geles de NuPAGE al 4-12 % (Invitrogen). Los geles fluorescentes se visualizaron mediante exploración en un generador de imágenes Typhoon (GE).

c. Lisis de células e inmunotransferencia de tipo Western

Los sedimentos celulares recogidos de una placa de 6 pocillos se resuspendieron en 30-40 µl de tampón de lisis (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, NP-40 al 0,5 %, SDS al 0,1 %, urea 6,5 M, 1,10-ortofenantrolina 2 mM, 1X cóctel inhibidor de proteasa y fosfatasa Halt (ThermoFisher), nucleasa Universal 0,25 kU (ThermoFisher), pH 7,5). Las suspensiones de sedimentos celulares se incubaron en hielo durante 25 minutos con mezclado ocasional pipeteando hacia arriba y hacia abajo. Los lisados se aclararon por centrifugación a 13 K rpm durante 20 minutos y el sobrenadante se retiró como muestra de lisado celular total. La concentración de proteína del lisado celular se determinó mediante ensayo BCA (Pierce) usando BSA como control. Los lisados celulares se diluyeron en tampón de muestra de SDS-PAGE 2X de modo que se cargaron 25 µg de proteína total por pocillo. Las muestras se calentaron a 95 °C durante 2 minutos, se aclararon brevemente por centrifugación de pulsos y se separaron en geles de NuPAGE al 4-12 % (Invitrogen). Los geles se transfirieron a membranas de PVDF (BIO-RAD) a 100 V durante 90 minutos a 4 °C. Las membranas se bloquearon durante 1 hora en tampón de bloqueo que consistía en 1XTBS, Tween-20 al 0,1 % y leche en polvo desnatada de calidad de inmunotransferencia al 5 % (BIO-RAD). Se prepararon anticuerpos primarios en tampón de bloqueo y se incubaron con membranas durante la noche a 4 °C con balanceo. Las membranas se lavaron extensamente en TBS 1X, Tween-20 al 0,1 %. Se prepararon anticuerpos secundarios en tampón de bloqueo de acuerdo con las recomendaciones del fabricante y se incubaron con las membranas durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de un lavado exhaustivo, las membranas se revelaron con sustrato quimioluminiscente SuperSignal West Pico (ThermoFisher) y se revelaron por exposición a la película (HyBlot CL, Denville scientific).

4. Solubilidad

Se llevaron a cabo ensayos de solubilidad en una estación de trabajo de automatización de laboratorio Biomek FX (Beckman Coulter, Inc. Fullerton, CA) usando el software µSOL Evolution (pION Inc., Woburn, MA). El método detallado se describe a continuación. Se añadió disolución madre de compuesto (10 mM en DMSO, 10 µl) a 1-propanol (190 µl) para hacer una placa de disolución madre de referencia. La disolución madre de referencia (5 µl) se mezcló con 1-propanol (70 µl) y solución salina tamponada con citrato fosfato (75 µl) para hacer la placa de referencia que luego se midió con detección UV. Se añadió disolución madre de los compuestos de prueba (10 mM, 6 µl) a tampón (594 µl) en una placa de almacenamiento de 96 pocillos y se mezcló. La placa de almacenamiento se selló y se incubó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión se filtró luego a través de una placa de filtro de 96 pocillos (PION Inc., Woburn, MA). El filtrado (75 µl) se mezcló con 1-propanol (75 µl) para hacer la placa de muestra, y se leyó el espectro UV (250 nm - 500 nm) de la placa de muestra. El cálculo se llevó a cabo mediante el software µSOL Evolution basándose en el AUC (área bajo la curva) del espectro UV de la placa de muestra y la placa de referencia. Todos los compuestos se sometieron a prueba por triplicado.

5. Permeabilidad

El ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela (PAMPA) se realizó en una estación de trabajo de automatización de laboratorio Biomek FX (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA) usando el software de comandos PAMPA evolution 96 (pION Inc., Woburn, MA). Se mezcló disolución madre de los compuestos de prueba (10 mM en DMSO, 3 µl) con solución salina tamponada con citrato fosfato (597 µl) para preparar el compuesto de prueba diluido. El compuesto de prueba diluido (150 µl) se transfirió a una placa de UV (pION Inc., Woburn, MA) y se leyó el espectro UV (250 nm - 500 nm) como placa de referencia. Cada pocillo de la placa donadora en una placa de tipo sándwich PAMPA (PION Inc., Woburn, MA) contenía un filtro que se pintó en un lado con 4 µl de lípido GIT (PION Inc., Woburn, MA) para formar una membrana. Cada pocillo en la placa aceptora en un sándwich PAMPA, precargado con barras de agitación magnéticas, se llenó con tampón de disolución aceptora (200 µl, pION Inc., Woburn, MA). La placa donadora se llenó con compuesto de prueba diluido (180 µl). El sándwich PAMPA se ensambló colocando la placa donadora sobre la placa aceptora. La placa PAMPA combinada se colocó en un pIon Gut-boxTM, un aparato de agitación que permite alcanzar el equilibrio más rápido. La capa límite acuosa del pIon Gut-boxTM se ajustó a 40 µm y los compuestos se agitaron durante 30 minutos. Se leyó el espectro UV (250 nm - 500 nm) del donador y el aceptor. El coeficiente de permeabilidad se calculó usando el software de comandos PAMPA evolution 96 (pION Inc., Woburn, MA) basándose en todo el espectro medido a partir de la placa de referencia, la placa donadora y la placa aceptora. Todos los compuestos se sometieron a prueba por triplicado.

6. Métodos farmacocinéticos (PK) *in vivo*

El primer experimento *in vivo* fue una dosis IV que oscilaba en ratones $C_5$7BL/6 hembra adultos que establece la tolerabilidad aguda y parámetros PK en plasma aproximados (usando un solo animal por dosis/punto de tiempo). Los signos y síntomas clínicos se monitorizaron diariamente (pérdida de peso, alteración de la coordinación locomotora, encorvamiento, falta de cuidados, letargia, etc.) y la función de los órganos (riñón, hígado, sangre) e histopatología tisular (órganos principales) se comprobaron después de 2 días. Los niveles de dosificación se estimaron basándose en estudios de citotoxicidad y eficacia *in vitro* realizados previamente para la nueva entidad química (NCE) y la comparación con la toxicidad de compuestos estructural y/o farmacológicamente similares. Se seleccionaron tres dosificaciones (es decir, baja, media y alto) de un intervalo de dosificaciones (esto generalmente oscila entre 1 y 200 mg/kg). A seis ratones/grupo de dosificación se les administró una sola dosis IV de compuesto el día 1. La administración del compuesto comenzó con el grupo de dosificación más baja, y solo se aumentó si no había consecuencias negativas inmediatas obvias (por ejemplo, muerte, convulsiones, ataxia, comportamiento aberrante o dolor evidente observado en el plazo de 15 minutos de observación). El aumento de la dosis continuó hasta que se observaron acontecimientos adversos graves o se alcanzó la dosis alta (habitualmente un máximo de 200 mg/kg). Una vez que se completó la dosificación, se observó a los animales durante 2 días. Durante este período, se recogió una sola muestra de sangre retroorbital (100 μl) de cada ratón en el estudio (a los 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 4 h, 24 h y 48 h, respectivamente). Solo se recogió una muestra de cada ratón. Estas muestras permiten la monitorización de las químicas clínicas (por ejemplo, función renal, hepática y hematopoyética) y niveles aproximados de fármaco. A las 48 horas, todos los ratones se sacrificaron y se recogió una muestra de sangre terminal mediante punción cardíaca. Después de la eutanasia, los animales seleccionados se sometieron a una necropsia. Se recogieron muestras de tejido del hígado, pulmón, cerebro y riñón de los animales seleccionados después del sacrificio. Los puntos finales inicialmente evaluados incluyeron observaciones clínicas diarias durante el período de 2 días, pesos corporales, química clínica, recuentos sanguíneos completos y observaciones macroscópicas de tejidos en la necropsia. En casos seleccionados, se llevó a cabo patología detallada, con un enfoque particular en la función hepática y renal. Estos estudios se usaron para establecer correlaciones de IVIC y una MTD.

7. Cribado de alto rendimiento (HTS)

Un cribado primario seguida por análisis de características operativas del receptor (ROC) dio como resultado la identificación de 850 compuestos (véase la figura 5A). Esto se redujo a 100 compuestos que tenían una CI_{50} de menos de 10 μM usando un segundo cribado. En la figura 5B se muestra una representación gráfica del cribado.

De estos 100 compuestos, se seleccionaron tres armazones químicos para validación. Las estructuras representativas de estos armazones se ilustran en la figura 6A. Cada uno de estos compuestos demostró la capacidad de bloquear la unión de DCN1-UBC12 (figura 6B) e inhibir la nedilación (6C). Adicionalmente, estos análogos no eran tóxicos para células de tipo silvestre y ofrecen capacidad de trazabilidad sintética. Una superposición de estos compuestos cocristalizados con DCN1 se ilustra en la figura 6D.

8. Validación bioquímica y caracterización de B7

Como se muestra en la figura 8, B7 inhibe específicamente la nedilación dependiente de DCN1.

9. Desarrollo de una relación de estructura-actividad

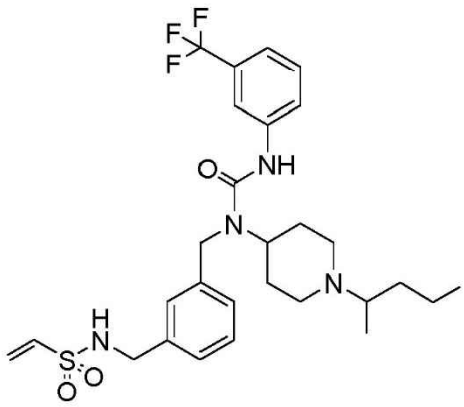
Una estructura cocristalina de 1,8A de B7 y DCN1 ilustró cinco sub-bolsillos para optimización (figura 9A). En la figura 9B se muestra una SAR basada en B7.

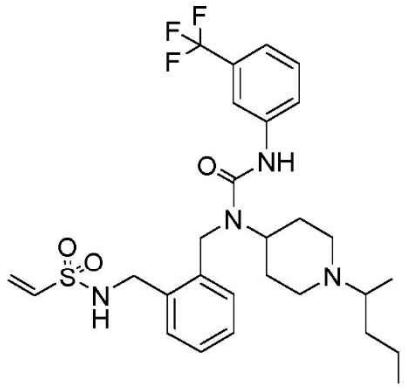
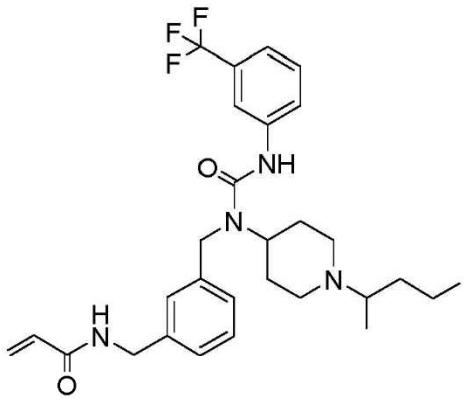
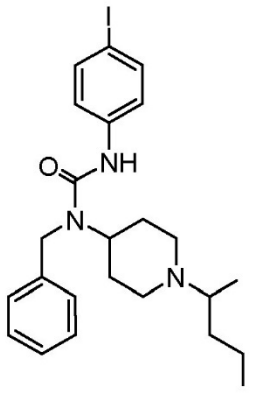
En la figura 10 se muestra un resumen de las ganancias de potencia para la serie 329.

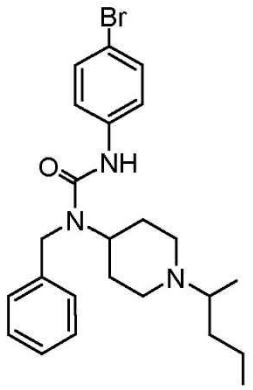
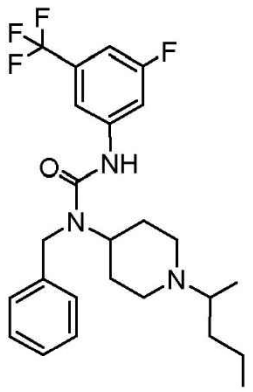
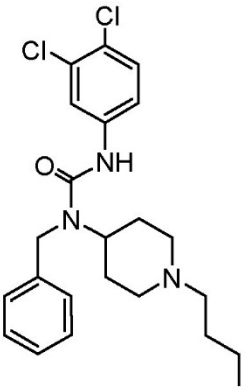
10. Actividad del compuesto determinada en el ensayo de TR-FRET

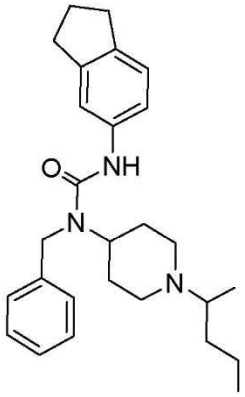
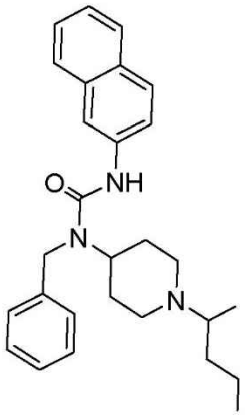
Los compuestos de la tabla 2 (compuestos n.º A1-A308) se prepararon mediante los métodos descritos en el presente documento. Los compuestos de las tablas 3 (compuestos n.º B1-B124), 4 (compuestos n.º C1-C71), 5 (compuestos n.º D1-D33), 6 (compuestos n.º E1-E62) y 7 (compuestos n.º F1-F33) se obtuvieron de fuentes comerciales. Los valores de CI_{50} (proporcionados en μM) se determinaron usando el ensayo de TR-FRET descrito anteriormente en el presente documento. El intervalo de confianza del 95 % (indicado como “IC” en las tablas) para la CI_{50} se calculó como se describe en el presente documento.

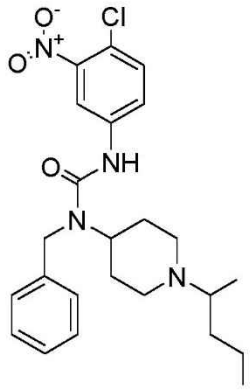
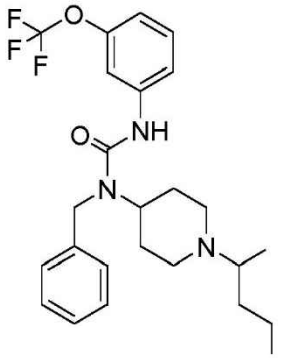
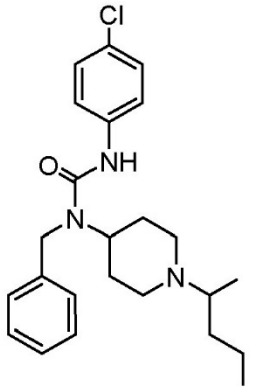
TABLA 2.

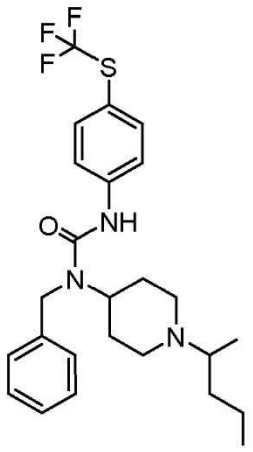
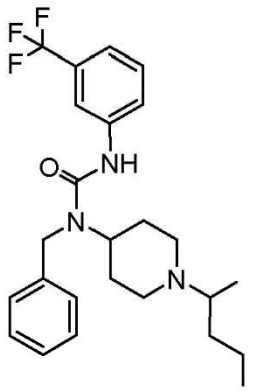
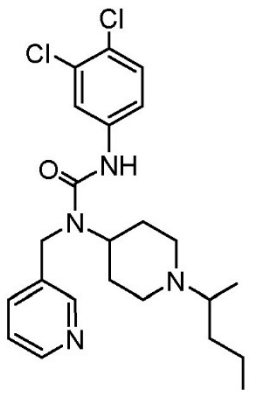
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A1		0,0043	0,0031 - 0,0059

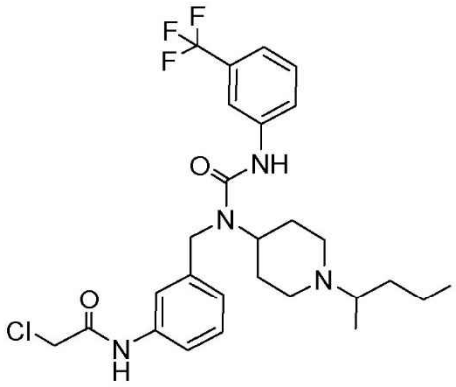
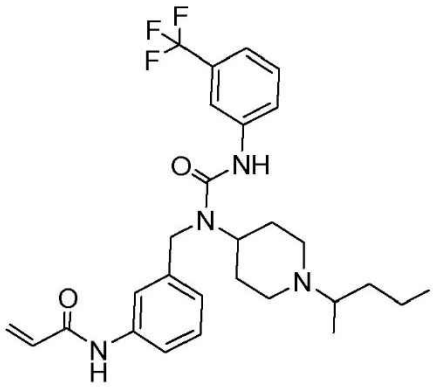
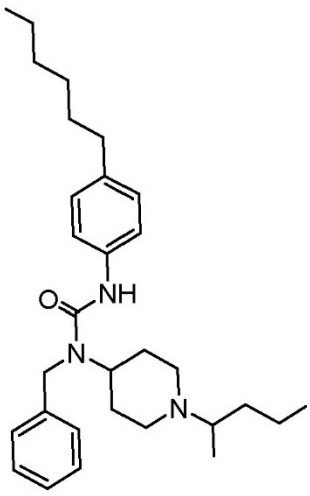
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A2		0,0068	0,0027 - 0,0168
A3		0,018	0,0106 - 0,0305
A4		0,035	0,0303 - 0,0406

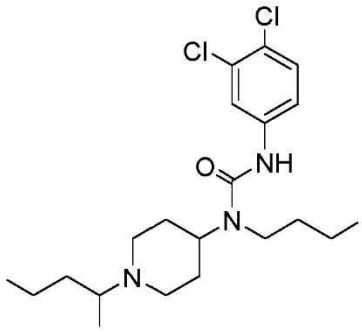
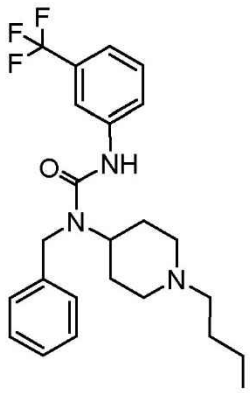
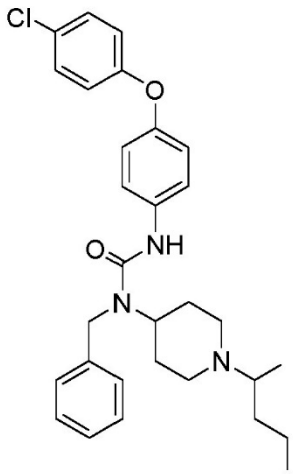
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A5		0,0559	0,0421 - 0,0744
A6		0,058	0,0449 - 0,0748
A7		0,0765	0,0440 - 0,1331

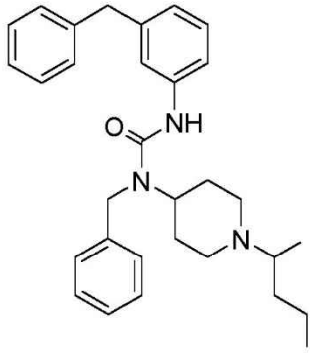
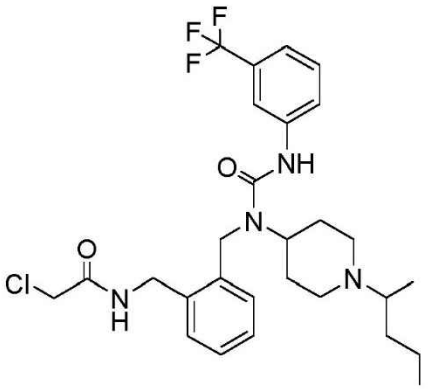
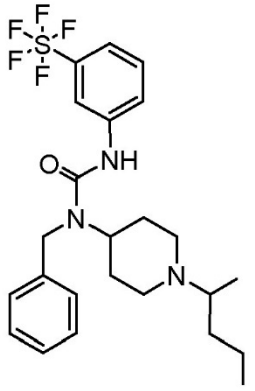
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A8		0,0767	0,0444 - 0,1327
A9		0,0788	0,0540 - 0,1149
A10		0,0789	0,0669 - 0,0929

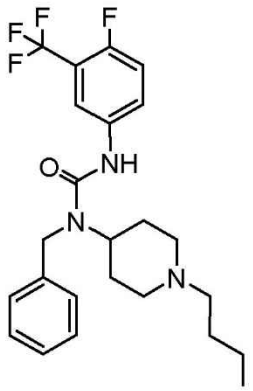
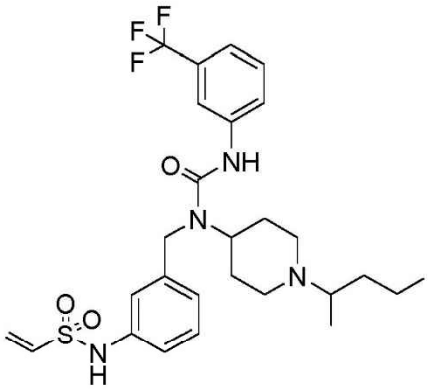
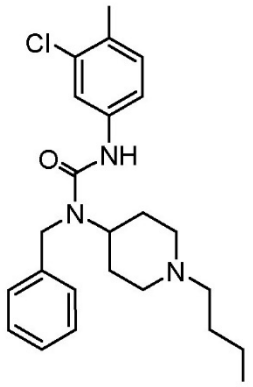
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A11		0,0818	0,0596 - 0,1123
A12		0,0827	0,0676 - 0,1013
A13		0,083	0,0612 - 0,1125

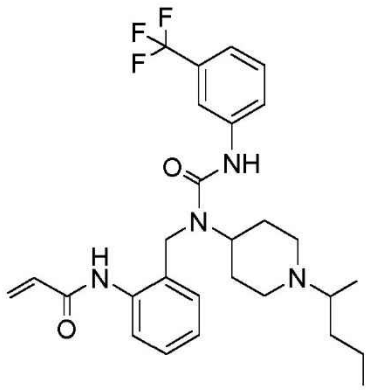
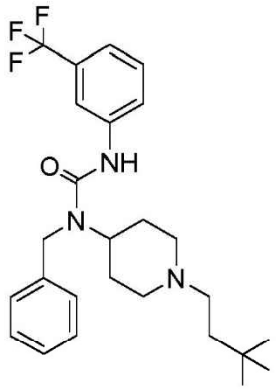
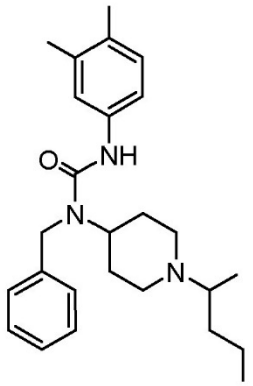
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A14		0,0853	0,0651 - 0,1117
A15		0,0885	0,0634 - 0,1234
A16		0,0905	0,0776 - 0,1055

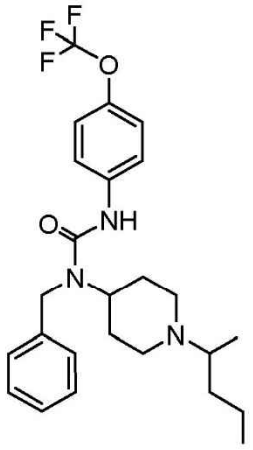
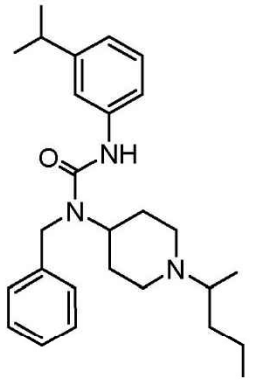
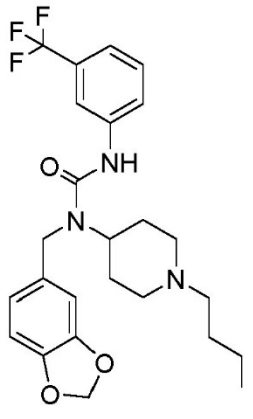
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A17		0,0951	0,0839 - 0,1077
A18		0,1108	0,0878 - 0,1398
A19		0,1165	0,1006 - 0,1350

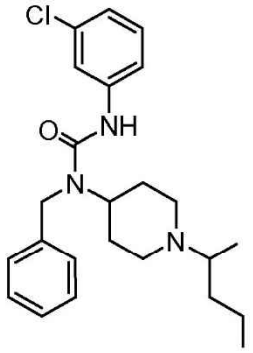
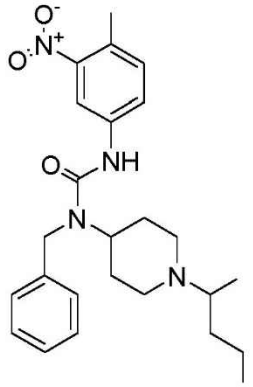
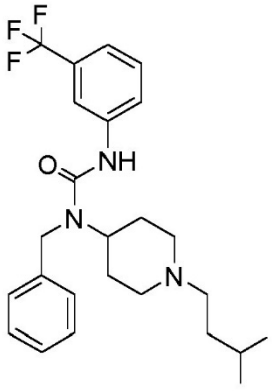
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A20		0,1165	0,0992 - 0,1367
A21		0,119	0,0896 - 0,1580
A22		0,1312	0,1004 - 0,1714

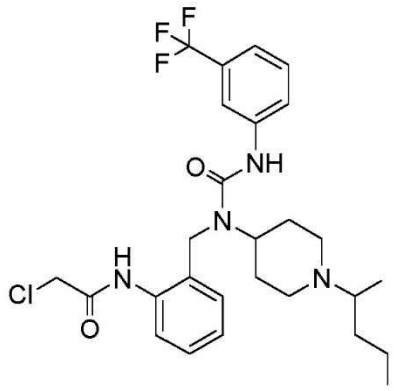
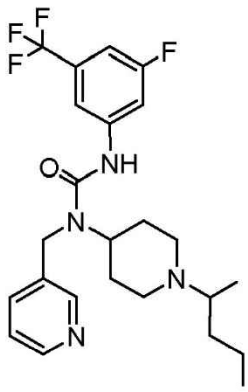
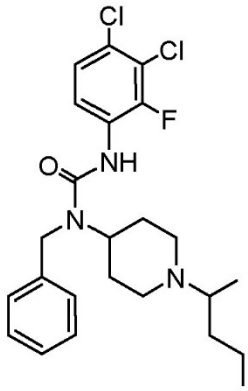
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A23		0,1405	0,1325 - 0,1489
A24		0,1541	0,0667 - 0,3561
A25		0,1547	0,0827 - 0,2891

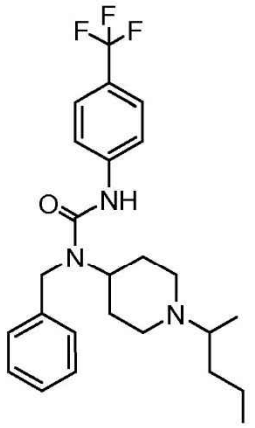
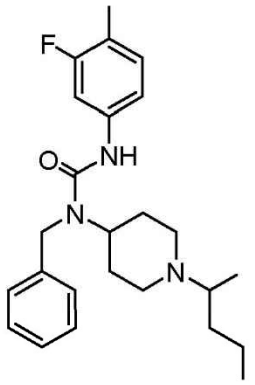
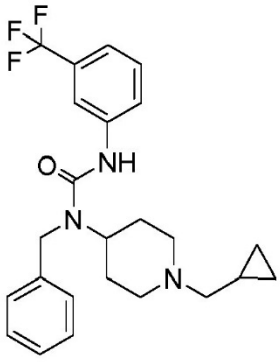
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A26		0,163	0,0861 - 0,3085
A27		0,1648	0,1425 - 0,1907
A28		0,1663	0,1165 - 0,2376

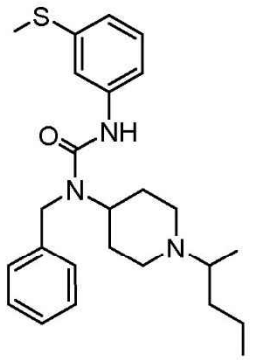
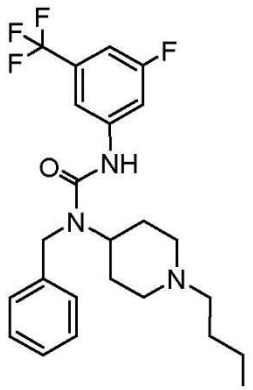
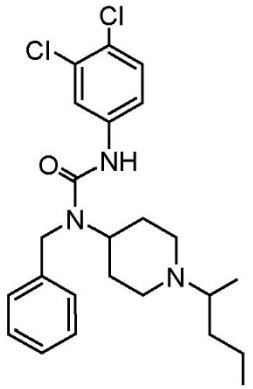
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A29		0,1721	0,1269 - 0,2335
A30		0,1776	0,1407 - 0,2242
A31		0,1838	0,1454 - 0,2323

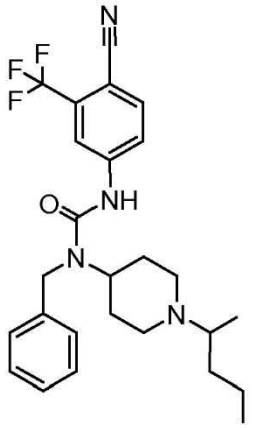
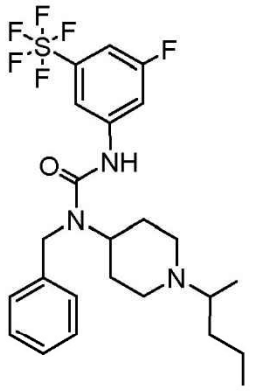
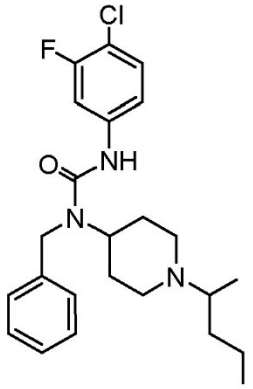
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A32		0,1905	0,0942 - 0,3853
A33		0,1996	0,1331 - 0,2994
A34		0,2006	0,1270 - 0,3170

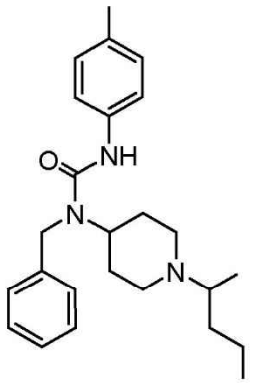
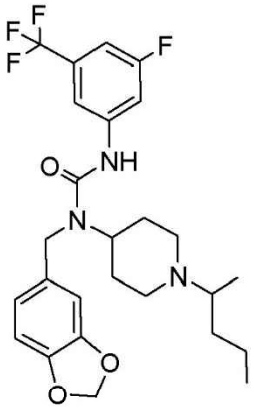
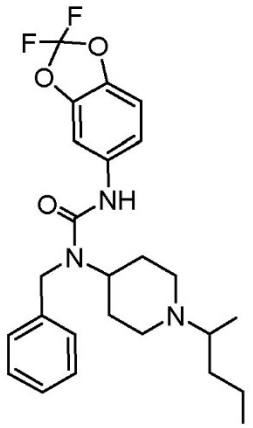
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A35		0,2025	0,1305 - 0,3145
A36		0,2058	0,1626 - 0,2605
A37		0,2069	0,1770 - 0,2419

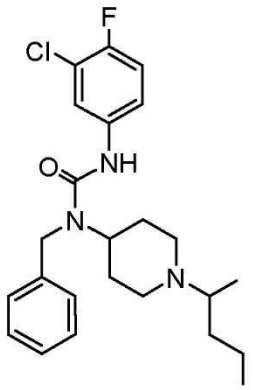
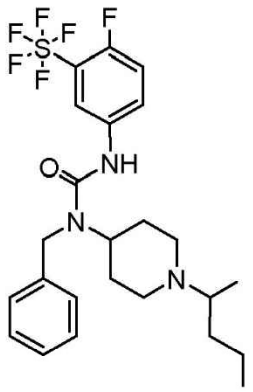
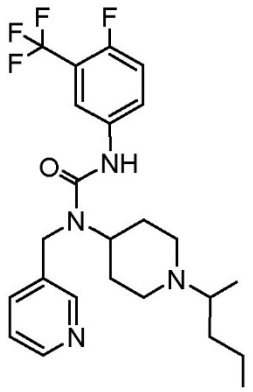
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A38		0,208	0,1216 - 0,3560
A39		0,2128	0,1438 - 0,3148
A40		0,2274	0,1871 - 0,2765

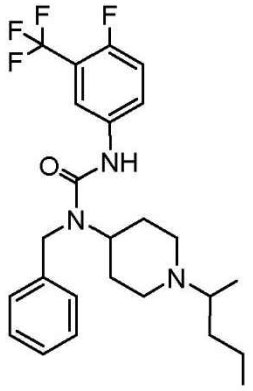
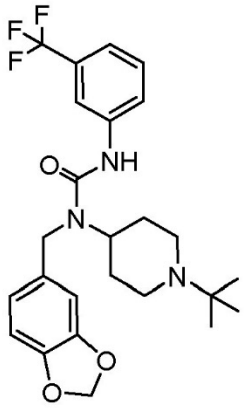
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A41		0,2373	0,1977 - 0,2849
A42		0,2405	0,2118 - 0,2731
A43		0,2459	0,1937 - 0,3121

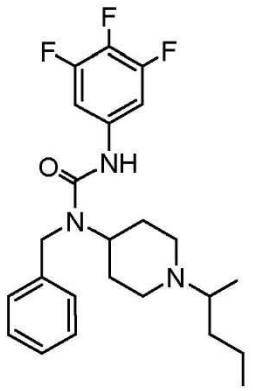
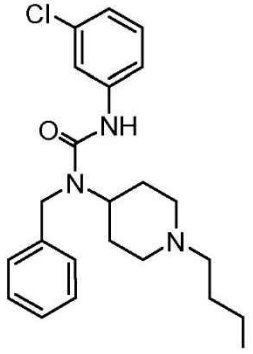
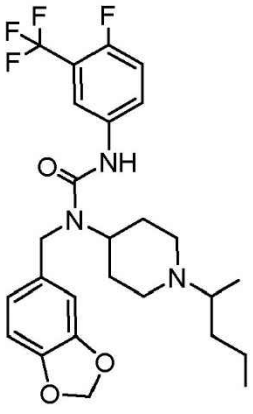
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A44		0,2542	0,1980 - 0,3265
A45		0,2556	0,0954 - 0,6847
A46		0,257	0,1754 - 0,3765

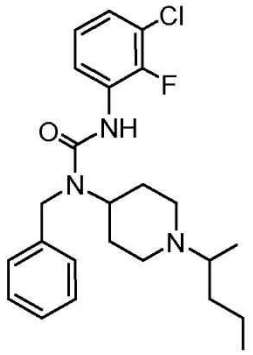
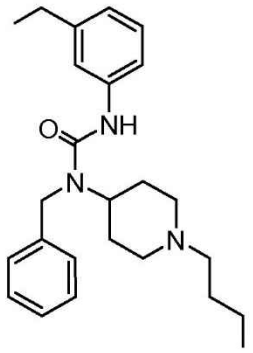
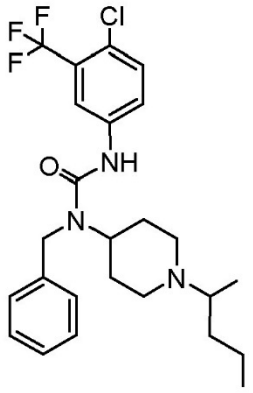
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A47		0,2591	0,2017 - 0,3329
A48		0,2604	0,2379 - 0,2851
A49		0,265	0,1965 - 0,3573

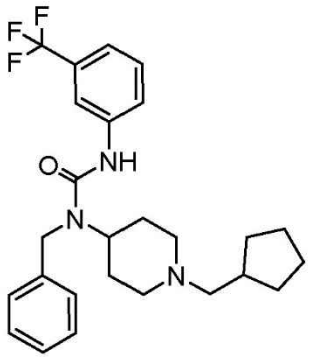
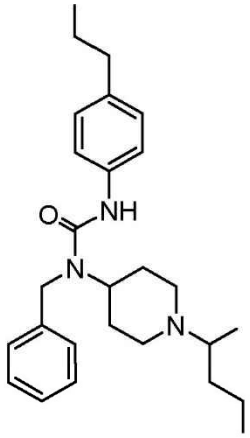
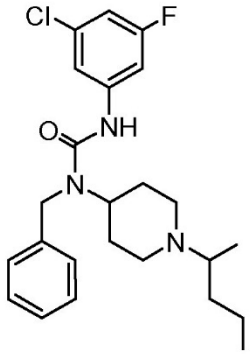
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A50		0,2677	0,1897 - 0,3778
A51		0,2733	0,2106 - 0,3547
A52		0,2815	0,1994 - 0,3973

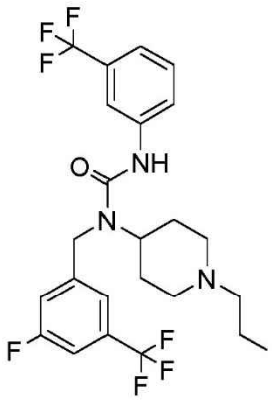
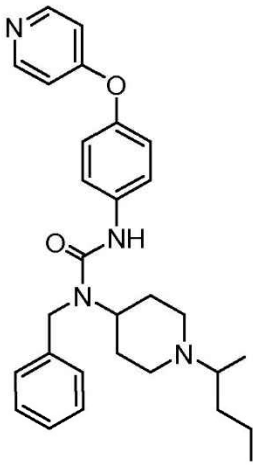
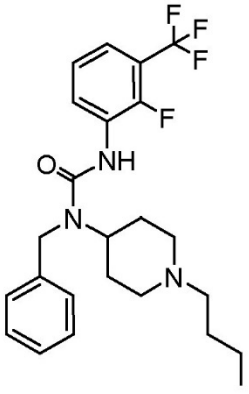
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A53		0,287	0,2146 - 0,3840
A54		0,2951	0,2205 - 0,3948
A55		0,3033	0,1742 - 0,5283

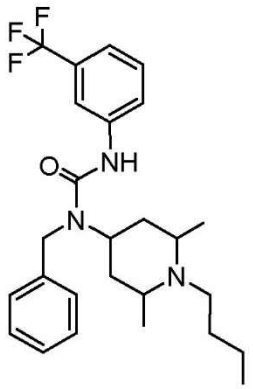
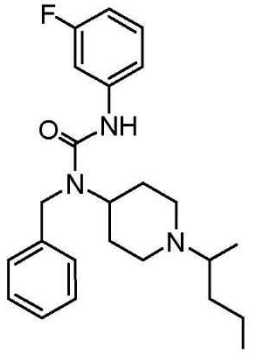
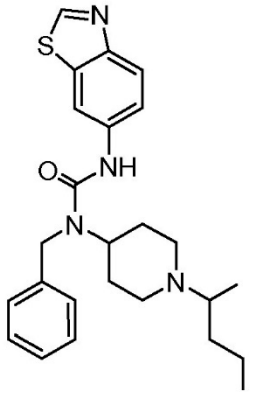
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A56		0,3148	0,2213 - 0,4478
A57		0,3151	0,2707 - 0,3667
A58		0,3457	0,2813 - 0,4248

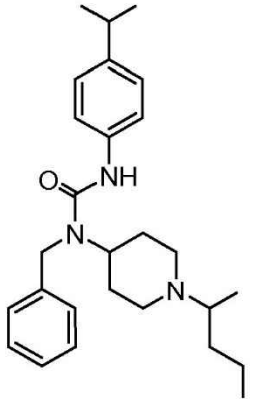
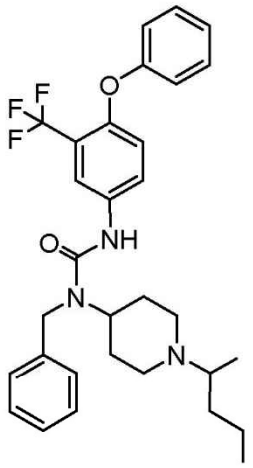
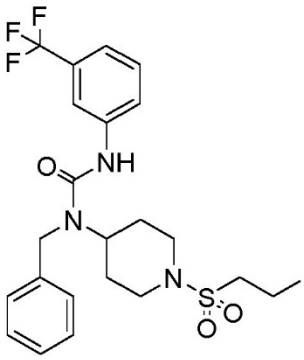
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A59		0,3553	0,1772 - 0,7123
A60		0,3575	0,2479 - 0,5154
A61		0,3707	0,2523 - 0,5444

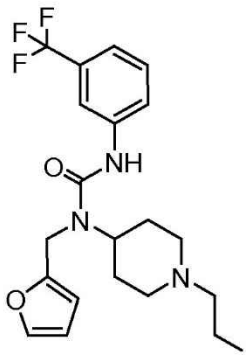
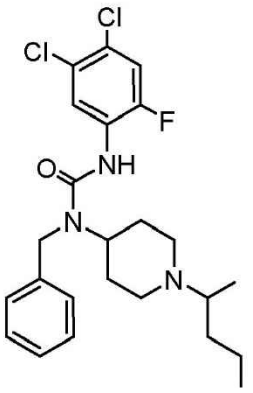
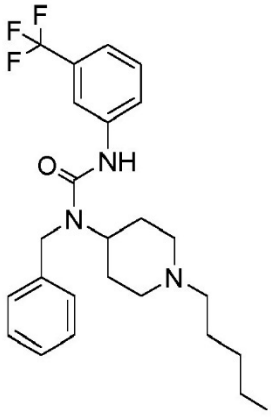
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A62		0,385	0,2858 - 0,5186
A63		0,4133	0,3034 - 0,5630
A64		0,4137	0,2505 - 0,6833

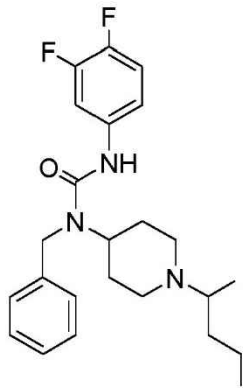
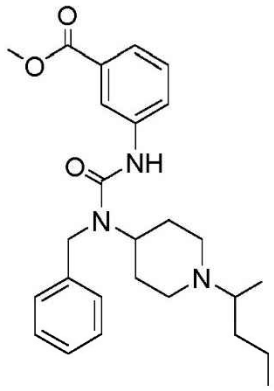
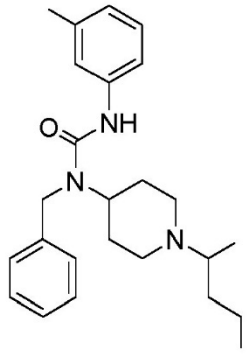
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A65		0,4455	0,3754 - 0,5287
A66		0,4696	0,3972 - 0,5551
A67		0,4817	0,3905 - 0,5942

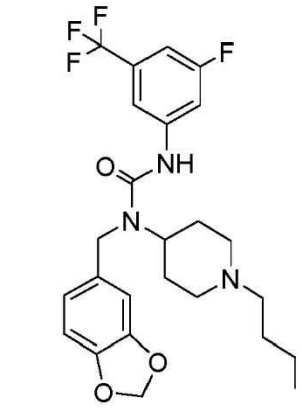
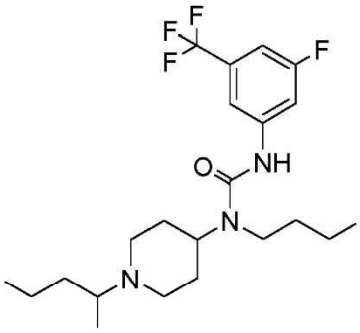
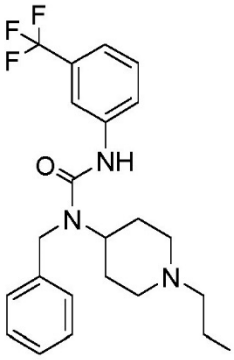
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A68		0,488	0,2600 - 0,9160
A69		0,5667	0,3521 - 0,9120
A70		0,5826	0,4368 - 0,7771

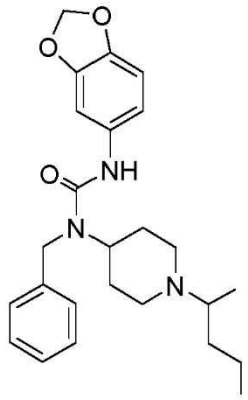
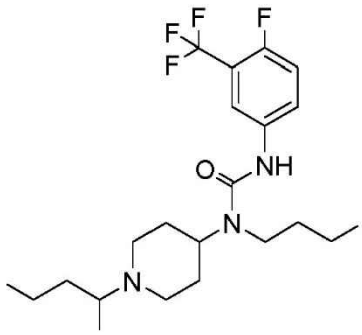
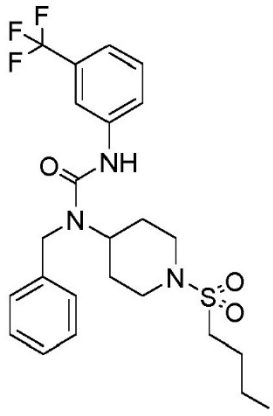
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A71		0,5888	0,3242 - 1,0693
A72		0,6211	0,2865 - 1,3466
A73		0,6257	0,3383 - 1,1573

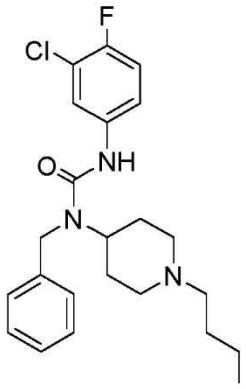
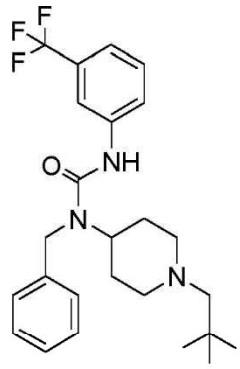
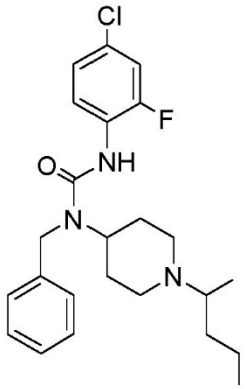
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A74		0,6538	0,4449 - 0,9607
A75		0,7308	0,5252 - 1,0169
A76		0,7572	0,5478 - 1,0467

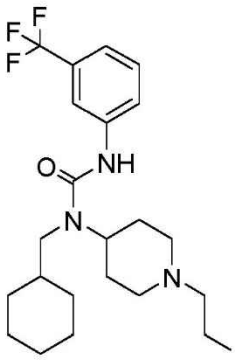
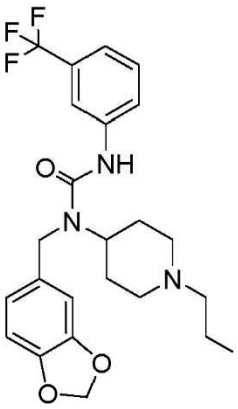
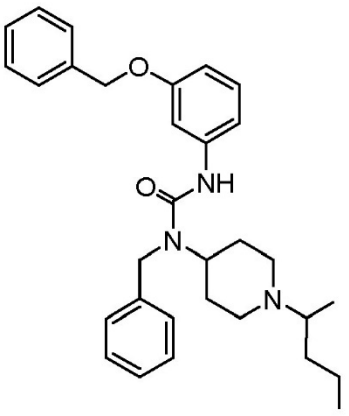
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A77		0,798	0,6379 - 0,9983
A78		0,8008	0,5270 - 1,2169
A79		0,81	0,6382 - 1,0280

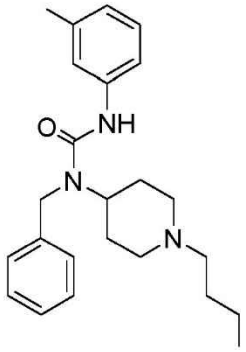
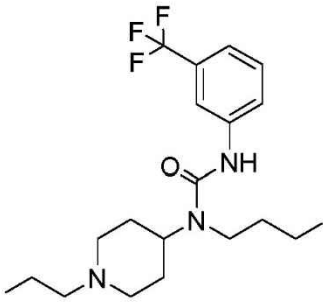
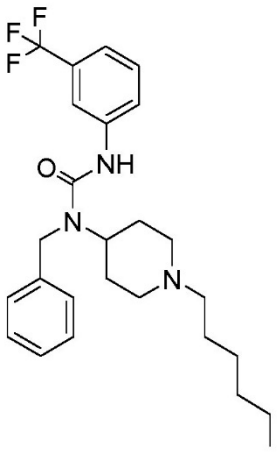
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A80		0,8167	0,6656 - 1,0022
A81		0,8804	0,4915 - 1,5769
A82		0,883	0,7172 - 1,0872

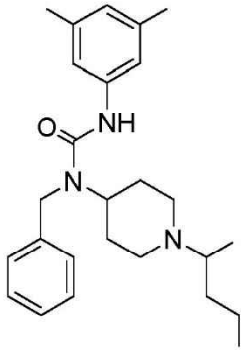
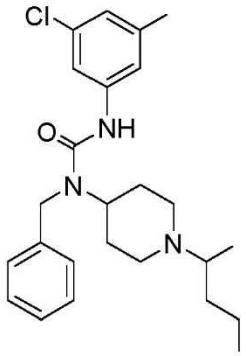
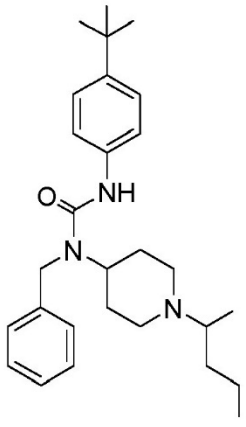
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A83		0,9015	0,2750 - 2,9554
A84		0,9175	0,6102 - 1,3797
A85		0,9798	0,7895 - 1,2158

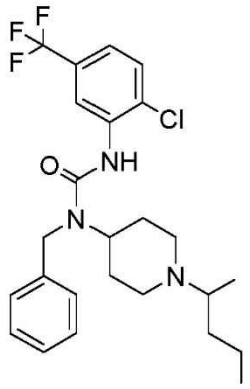
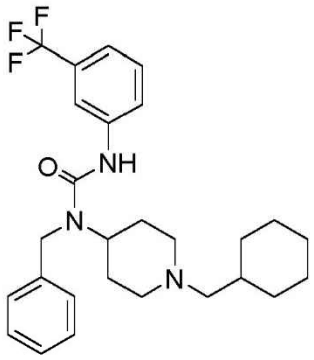
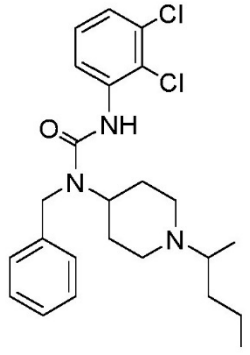
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A86		0,9905	0,7176 - 1,3671
A87		1,0124	0,7461 - 1,3738
A88		1,0279	0,4158 - 2,5409

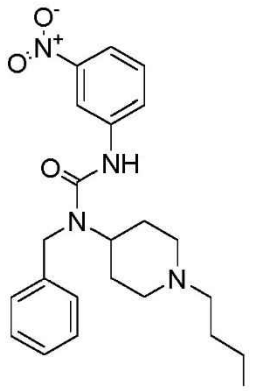
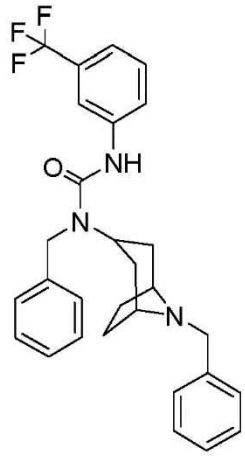
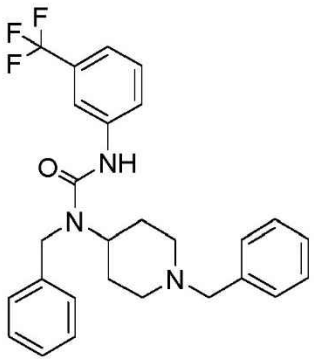
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A89		1,0886	0,9252 - 1,2807
A90		1,1274	1,0372 - 1,2255
A91		1,1851	0,8353 - 1,6814

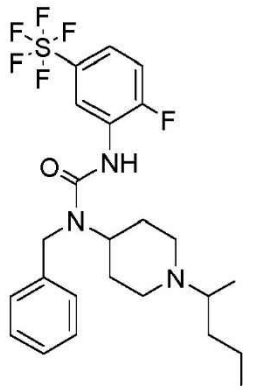
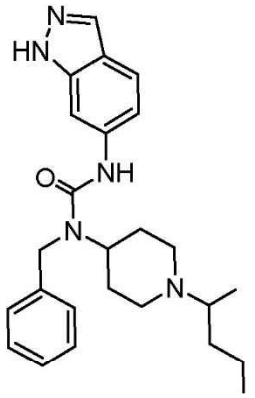
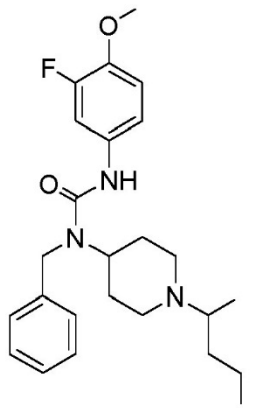
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A92		1,2279	0,7823 - 1,9275
A93		1,2609	0,9820 - 1,6190
A94		1,2933	1,0083 - 1,6589

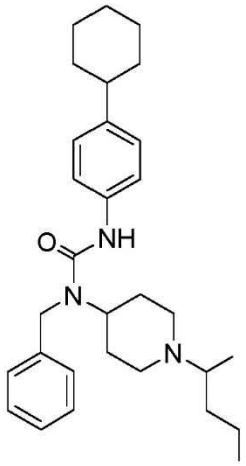
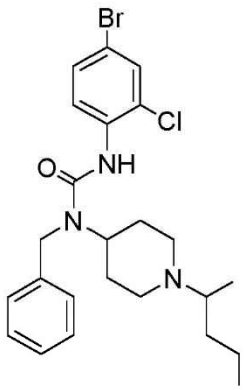
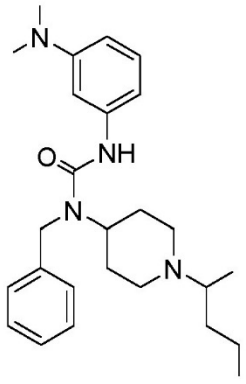
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A95		1,3205	0,9198 - 1,8959
A96		1,3323	0,9603 - 1,8483
A97		1,3466	1,0624 - 1,7069

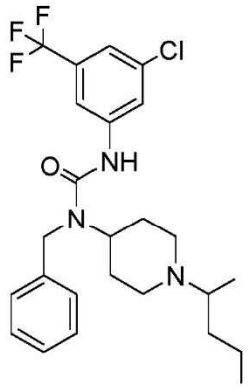
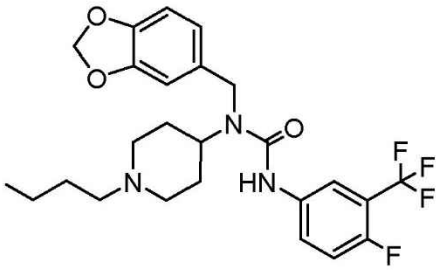
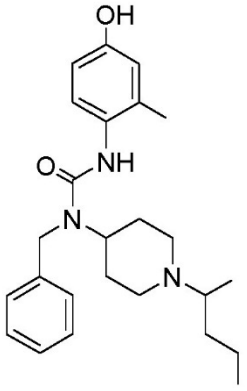
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A98		1,3848	0,9447 - 2,0300
A99		1,4106	1,1377 - 1,7490
A100		1,4107	1,0196 - 1,9519

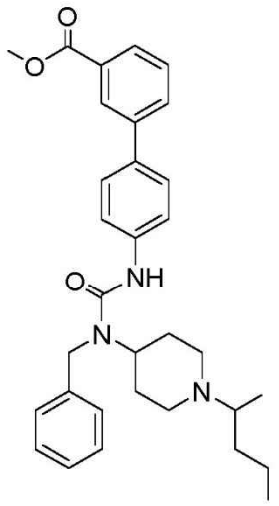
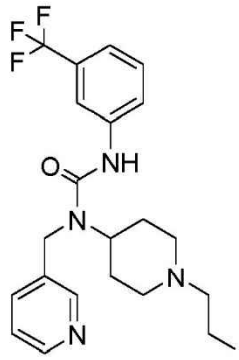
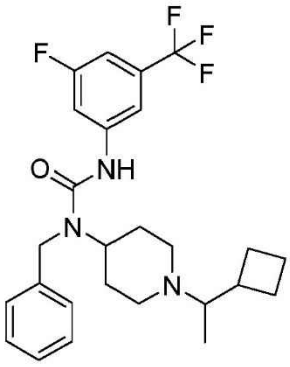
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A101		1,5969	1,0120 - 2,5199
A102		1,6241	1,1455 - 2,3026
A103		1,7351	0,5046 - 5,9664

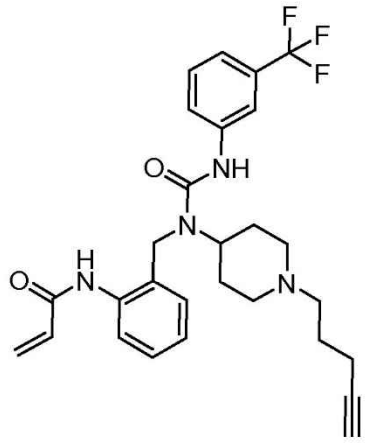
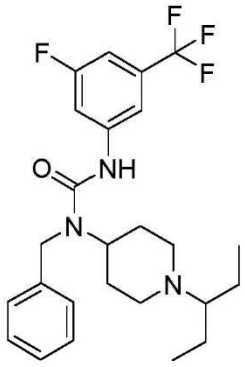
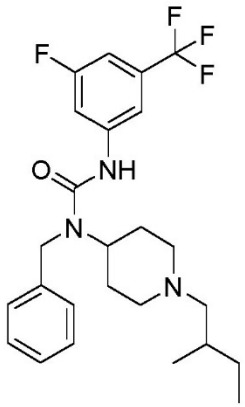
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A104		1,8517	1,4829 - 2,3124
A105		1,8708	1,0731 - 3,2616
A106		1,889	1,3251 - 2,6930

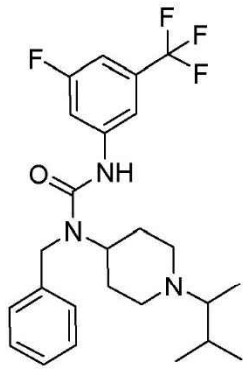
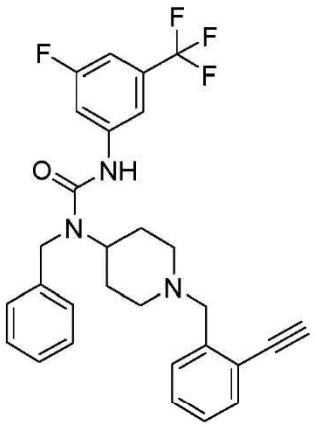
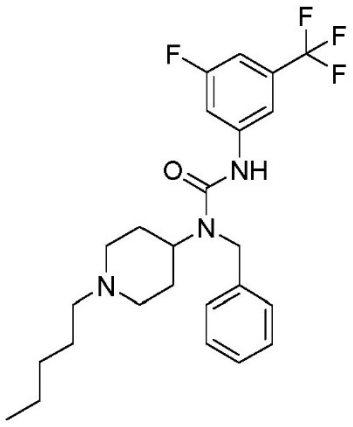
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A107		2,0493	1,6329 - 2,5717
A108		2,112	1,2823 - 3,4785
A109		2,1965	1,0475 - 4,6058

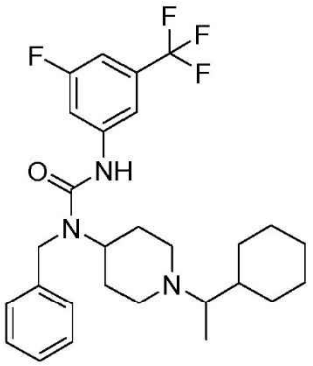
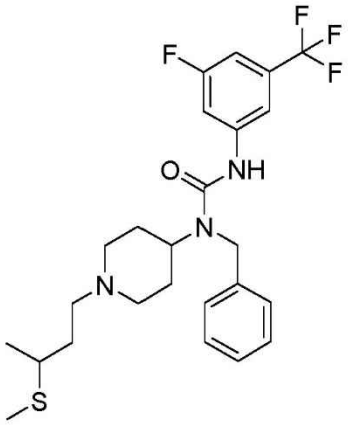
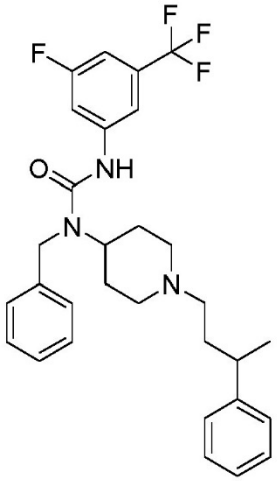
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A110		2,2068	1,4093 - 3,4554
A111		2,236	0,9370 - 5,3362
A112		2,3008	1,3973 - 3,7886

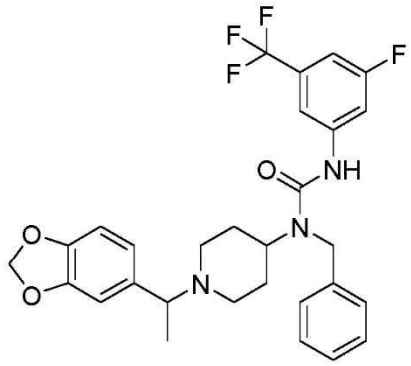
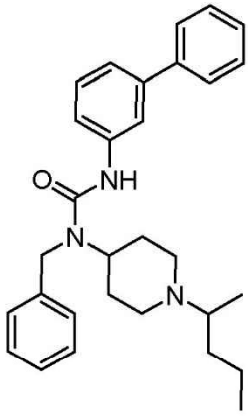
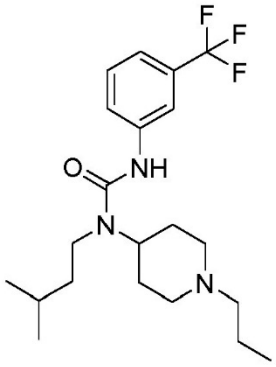
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A113		2,3487	0,9737 - 5,6653
A114		2,3532	1,4898 - 3,7169
A115		2,3643	1,6985 - 3,2911

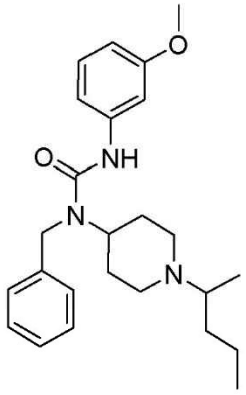
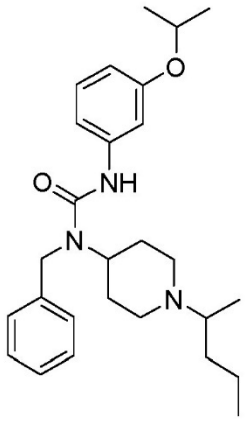
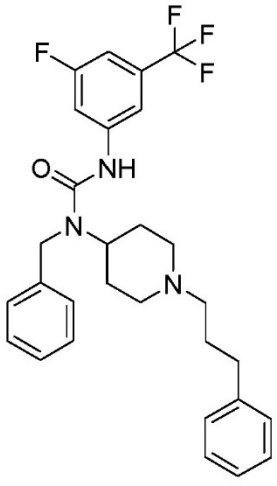
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A116		2,369	1,5344 - 3,6575
A117		2,3797	0,6016 - 9,4128
A118		0,1432	0,1260 - 0,1627

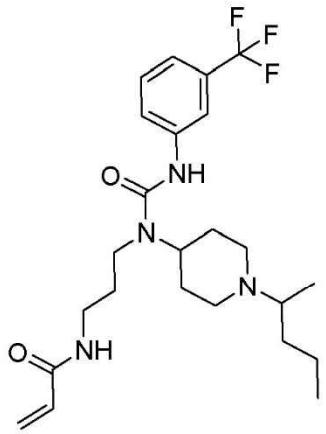
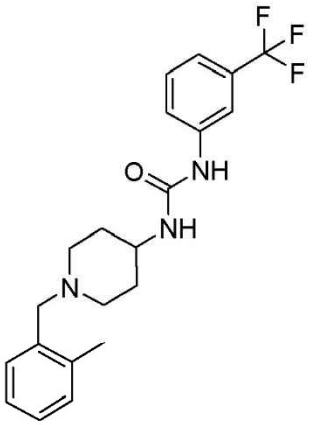
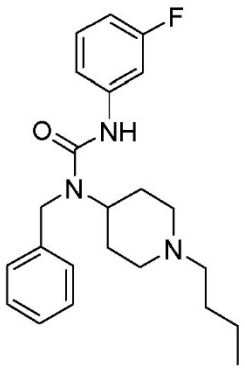
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A119		0,3528	0,2980 - 0,4176
A120		0,616	0,4754 - 0,7982
A121		1,0027	0,7864 - 1,2786

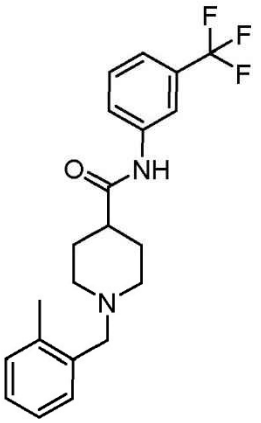
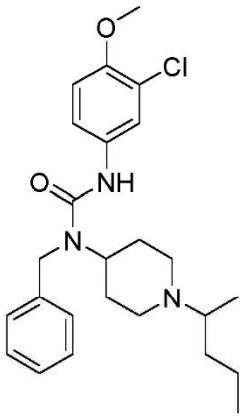
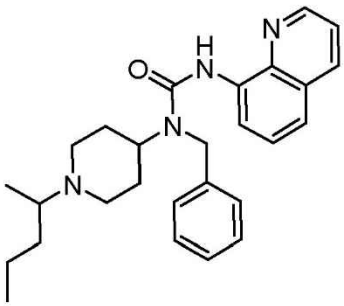
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A122		1,1249	0,8162 - 1,5504
A123		1,1317	0,9404 - 1,3619
A124		1,592	1,2691 - 1,9971

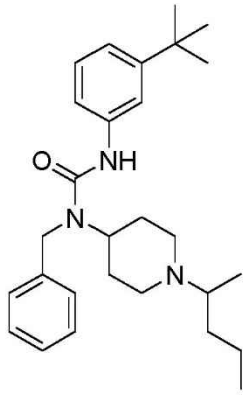
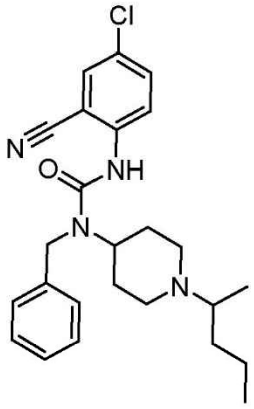
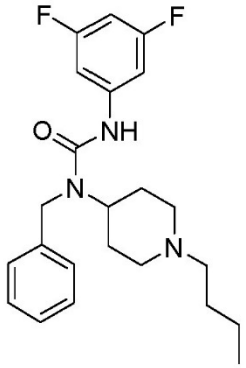
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A125		1,7707	0,6774 - 4,6286
A126		1,7923	1,3622 - 2,3582
A127		2,2285	1,7106 - 2,9031

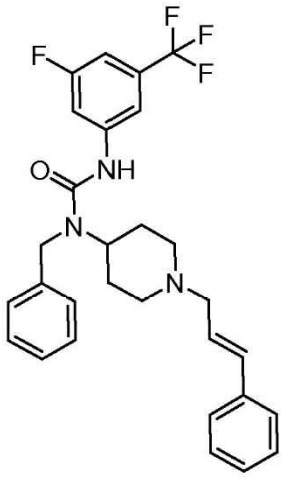
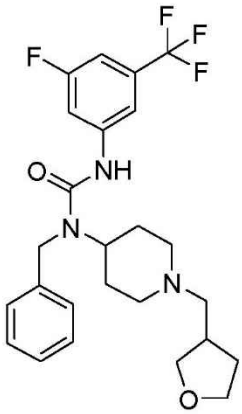
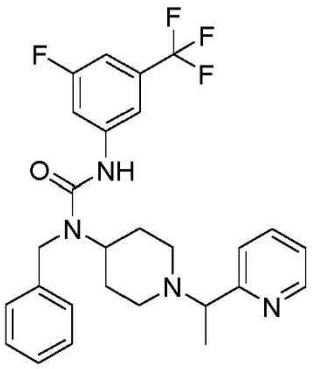
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A128		2,3876	1,9984 - 2,8525
A129		2,672	1,2426 - 5,7459
A130		2,955	2,5077 - 3,4821

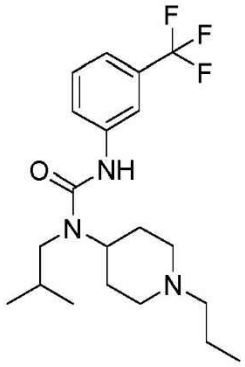
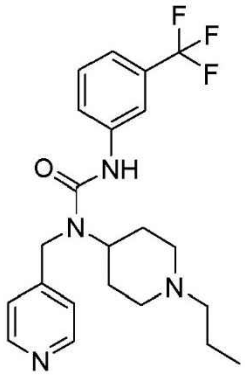
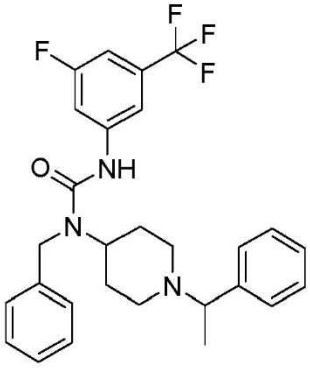
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A131		3,1458	2,6158 - 3,7831
A132		3,1697	2,3408 - 4,2921
A133		3,2081	2,1223 - 4,8494

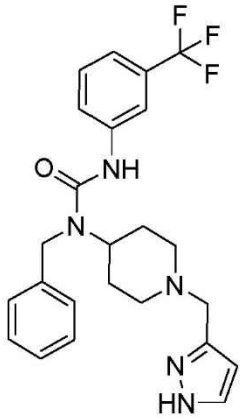
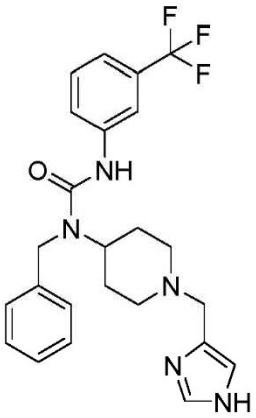
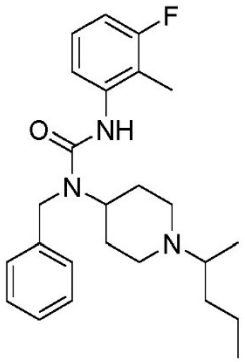
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A134		3,339	1,1837 - 9,4182
A135		3,3458	2,0551 - 5,4470
A136		3,5652	2,8723 - 4,4254

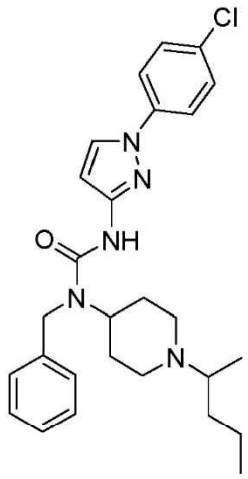
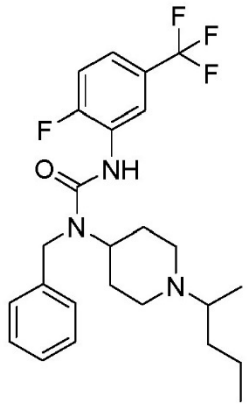
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A137		3,7969	2,6007 - 5,5432
A138		4,0483	2,1871 - 7,4935
A139		4,13	2,0612 - 8,2751

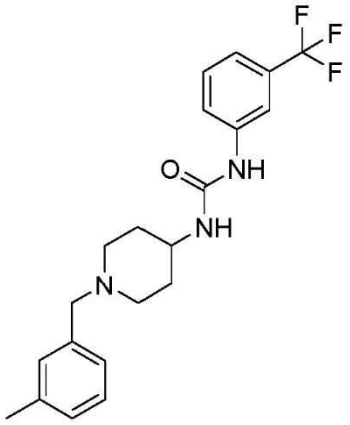
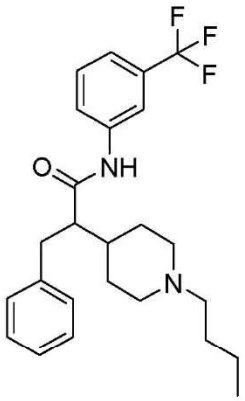
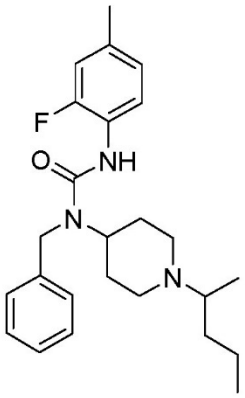
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A140		4,2032	2,5997 - 6,7959
A141		4,2245	1,9996 - 8,9251
A142		4,265	2,9539 - 6,1581

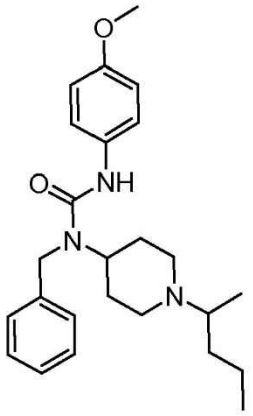
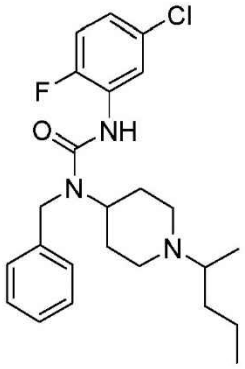
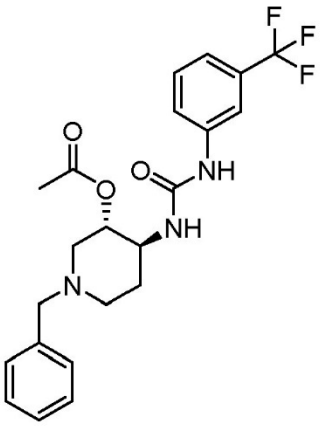
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A143		4,2727	2,2716 - 8,0369
A144		4,4871	3,8607 - 5,2153
A145		4,5711	3,6351 - 5,7480

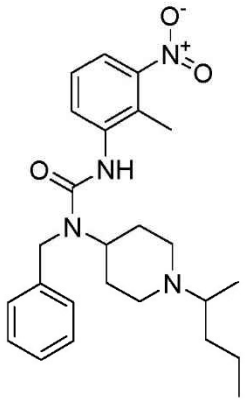
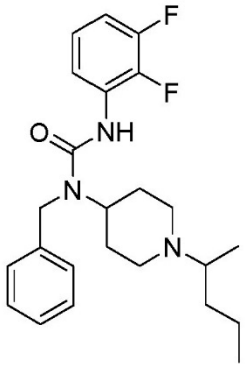
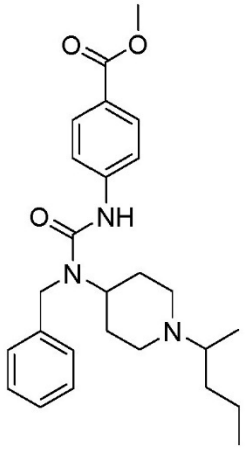
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A146		4,8053	3,4588 - 6,6760
A147		4,8509	3,0208 - 7,7899
A148		4,9807	3,3849 - 7,3289

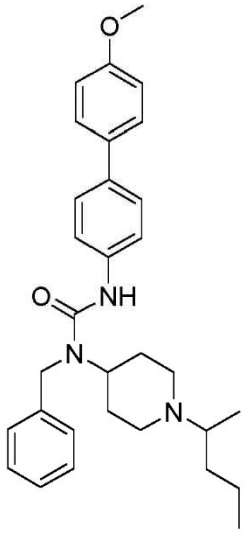
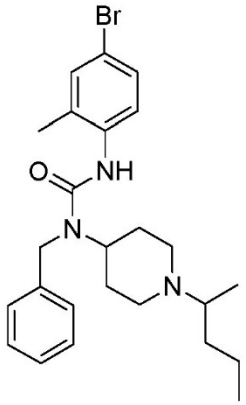
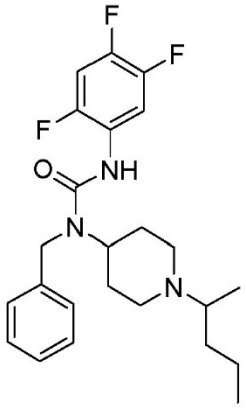
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A149		5,2455	3,2586 - 8,4440
A150		5,3976	3,2695 - 8,9111
A151		5,6637	0,8927 - 35,9312

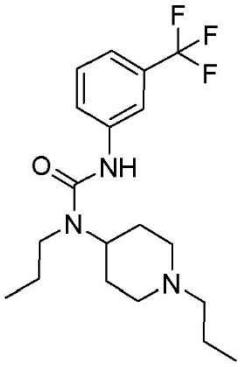
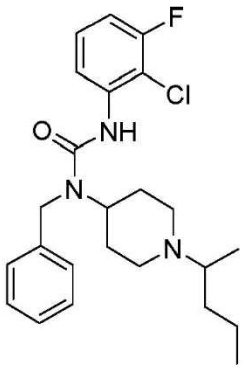
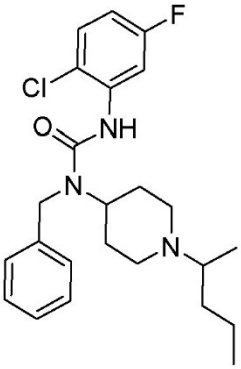
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A152		6,2695	4,6269 - 8,4953
A153		6,4673	5,4851 - 7,6254
A154		6,5146	4,6465 - 9,1336

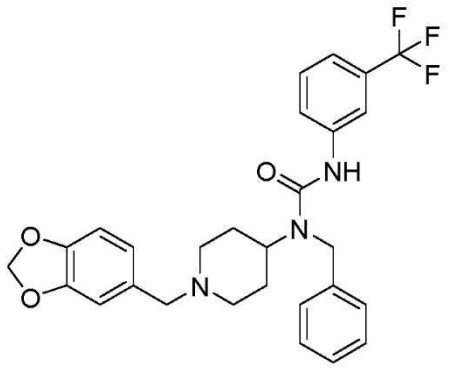
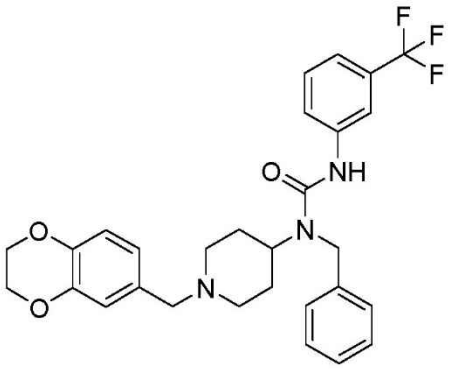
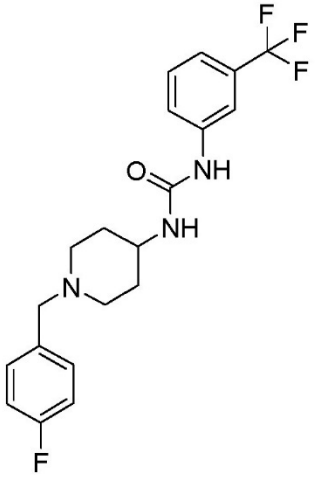
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A155		6,7664	1,1192 - 40,9071
A156		7,1127	5,5349 - 9,1402
A157		7,1133	3,2143 - 15,7417

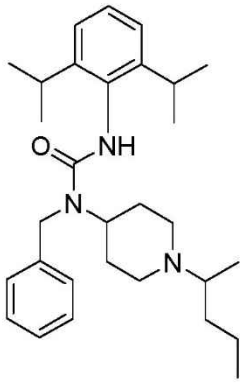
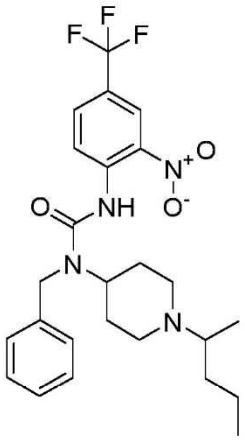
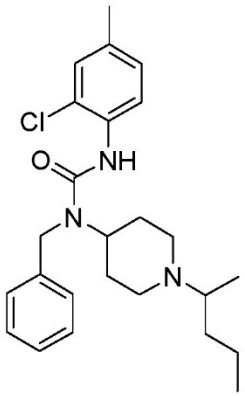
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A158		7,6702	1,2273 - 47,9364
A159		7,7201	4,7565 - 12,5303
A160		7,.894	5,9381 - 10,4940

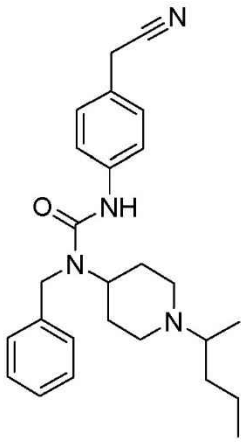
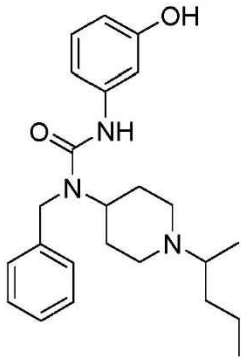
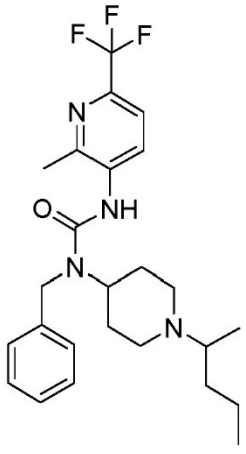
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A161		7,9438	5,0536 - 12,4868
A162		8,2158	6,4070 - 10,5351
A163		8,4154	4,6173 - 15,3379

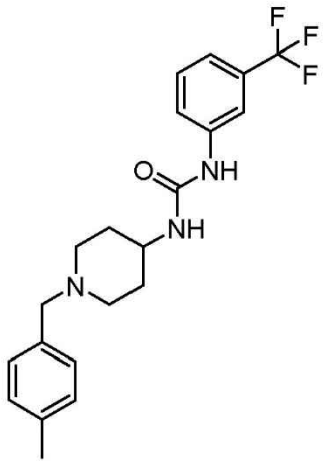
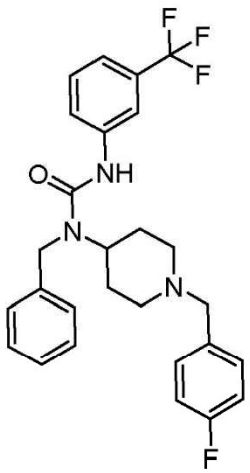
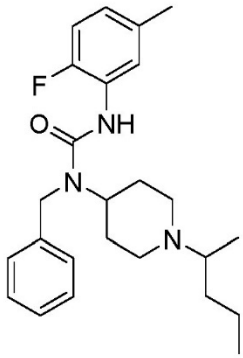
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A164		8,9036	7,5237 - 10,5366
A165		9,4336	6,1569 - 14,4540
A166		10,078	5,0680 - 20,0407

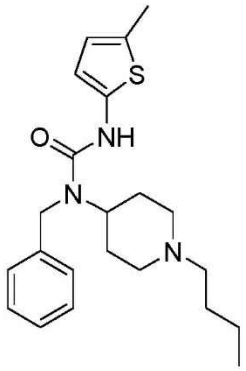
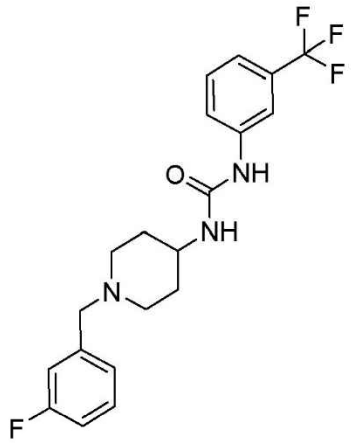
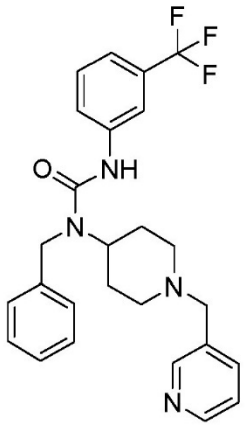
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A167		10,5055	7,5372 - 14,6427
A168		10,5755	6,5024 - 17,2000
A169		10,9975	6,9277 - 17,4582

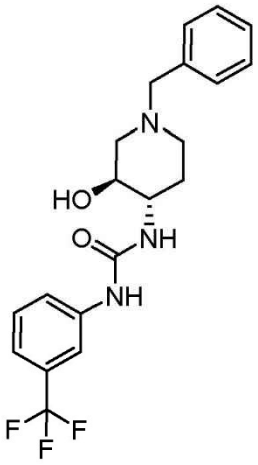
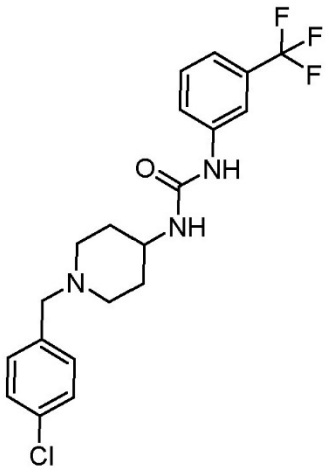
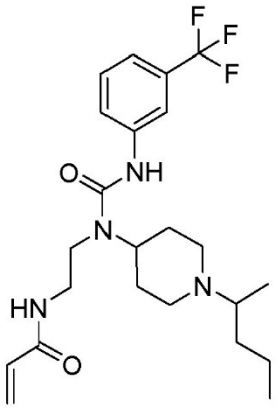
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A170		11,6082	7,4777 - 18,0203
A171		12,6803	9,5798 - 16,7843
A172		12,9244	10,8392 - 15,4109

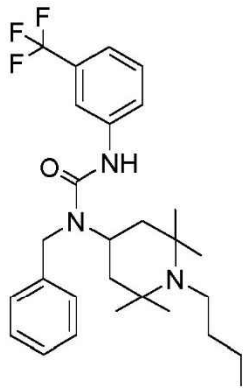
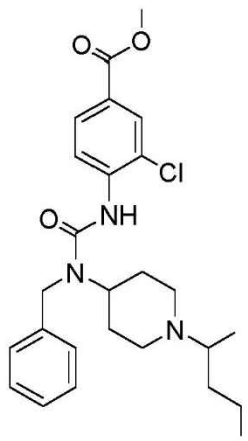
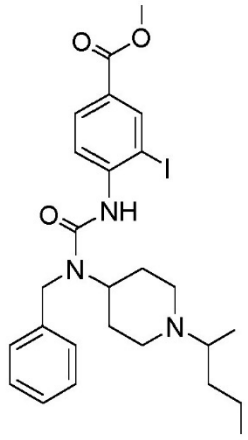
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A173		13,1183	7,8583 - 21,8992
A174		13,2315	2,2390 - 78,1921
A175		13,5721	9,1187 - 20,2006

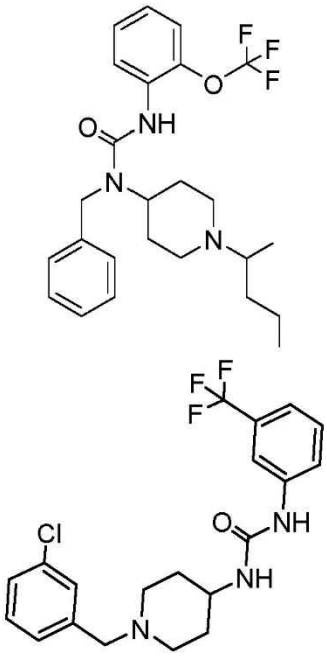
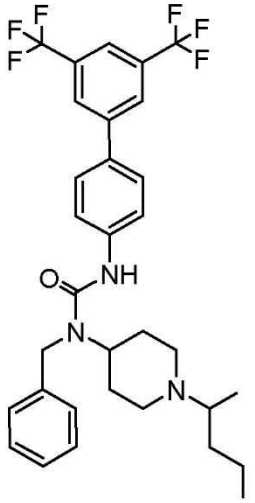
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A176		13,6771	6,4981 - 28,7876
A177		14,4818	8,4235 - 24,8974
A178		15,8165	10,0696 - 24,8433

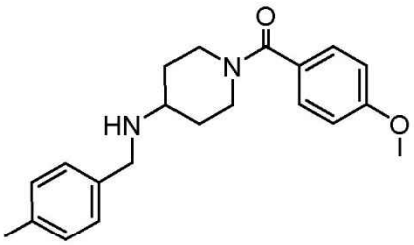
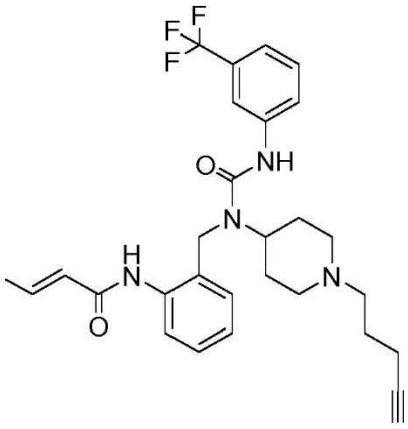
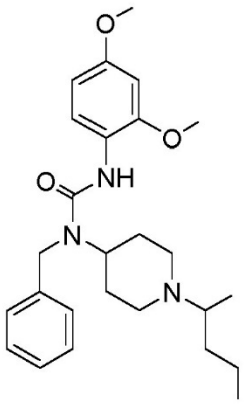
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A179		16,5673	9,1091 - 30,1319
A180		19,7764	4,7838 - 81,7566
A181		19,8496	10,6132 - 37,1240

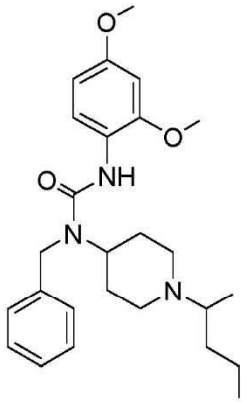
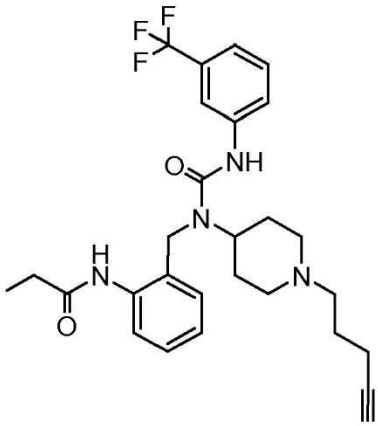
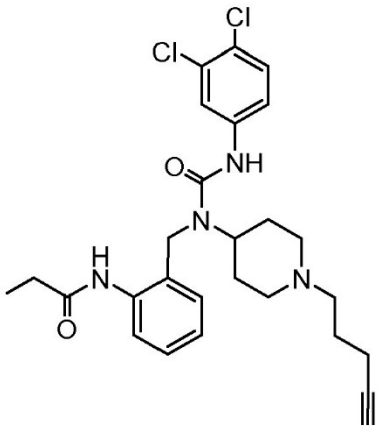
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A182		21,1432	14,2570 - 31,3556
A183		21,8667	13,9880 - 34,1830
A184		28,9836	6,3966 - 131,3276

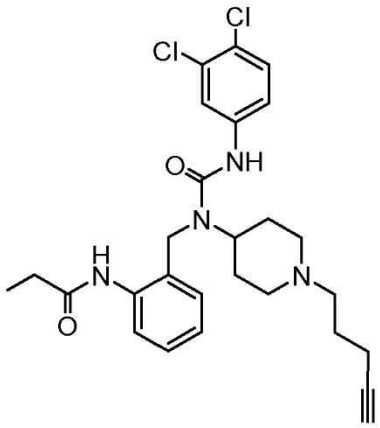
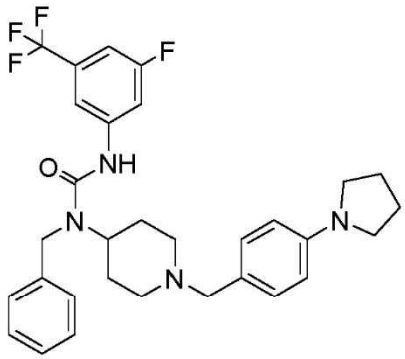
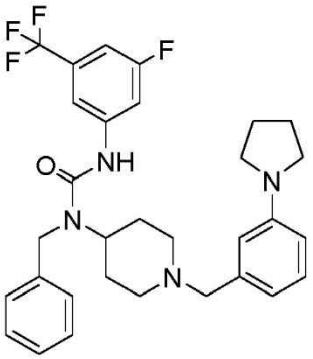
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A185		29,9878	22,5036 - 39,9612
A186		33,3747	13,0389 - 85,4264
A187		33,8271	25,5578 - 44,7718

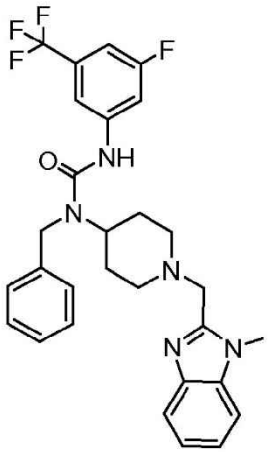
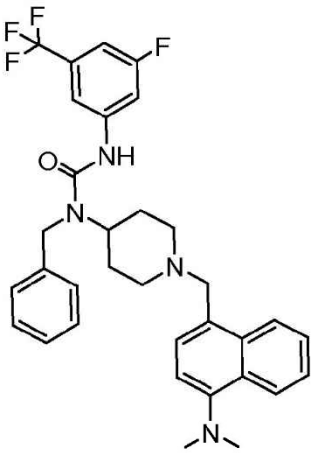
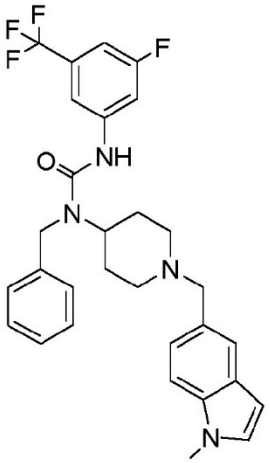
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A188		34,3414	22,8755 - 51,5544
A189		37,7602	26,9517 - 52,9033
A190		37,7943	27,2713 - 52,3779

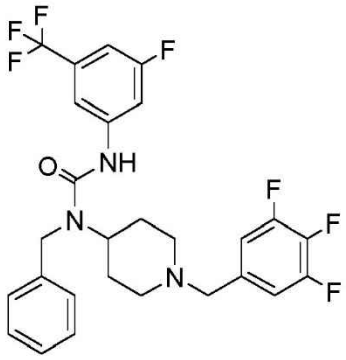
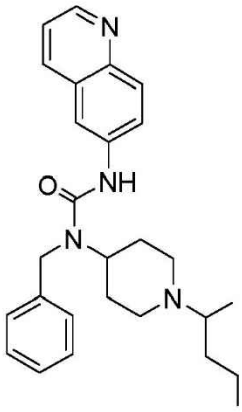
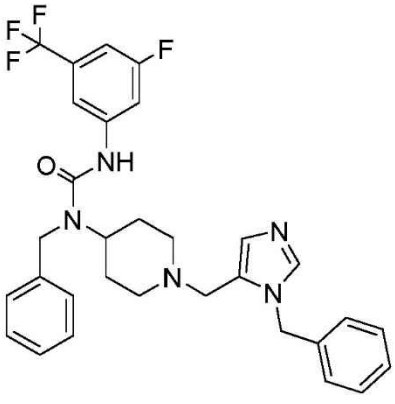
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A191		44,8867	30,3335 - 66,4222
A192		55,3039	47,8987 - 63,8540
A193		<0,0029	0,0000 - 0,0000

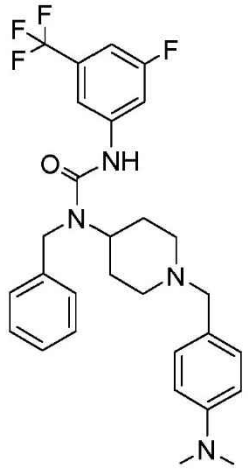
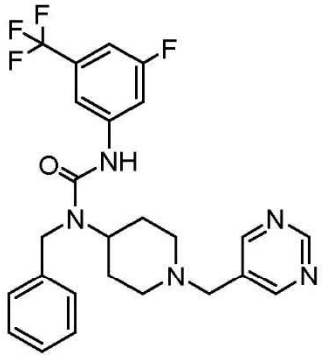
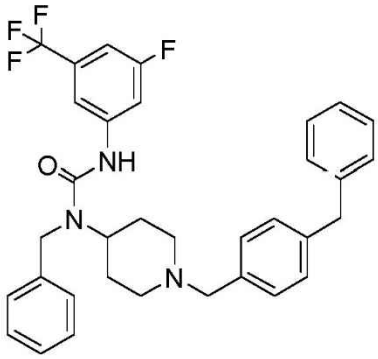
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A194		>10,3500	1035,0000 - 1035,0000
A195		>100,4082	INDEFINIDO
A196		>11,8232	INDEFINIDO

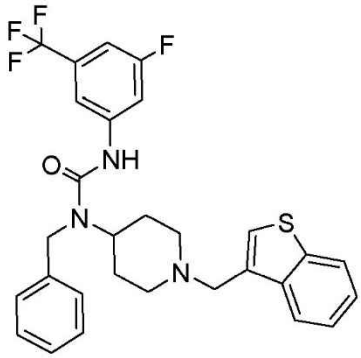
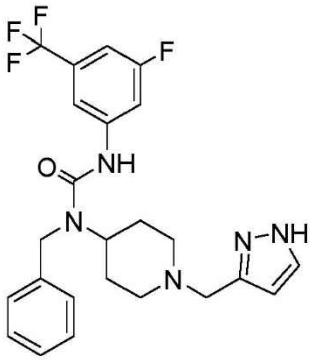
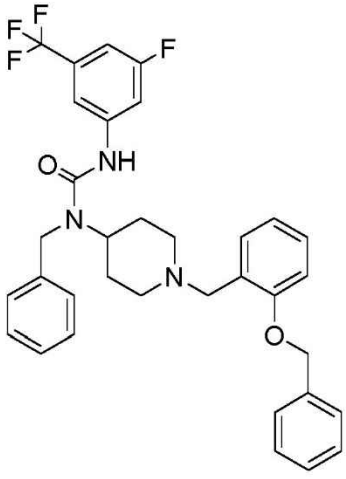
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A197		>110,6188	INDEFINIDO
A198		>12,8652	5,7531 - 13,7676
A199		>14,5145	INDEFINIDO

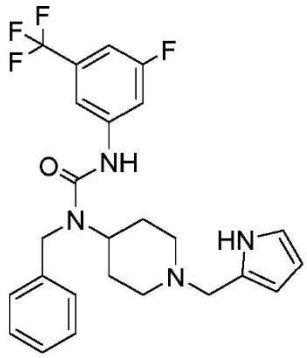
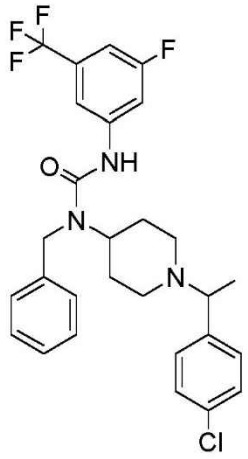
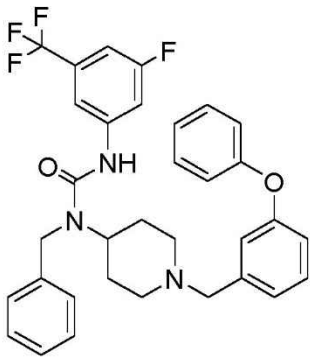
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A200		>15,0348	7,1679 - 12,4868
A201		>19,0501	0,8747 - 1905,0147
A202		>19,3776	17,1210 - 364,3399

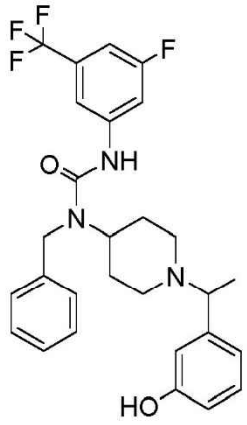
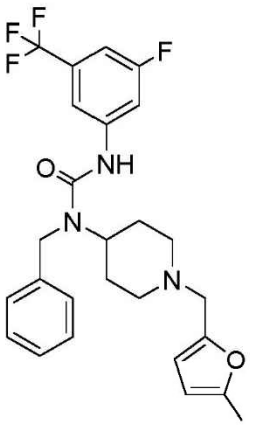
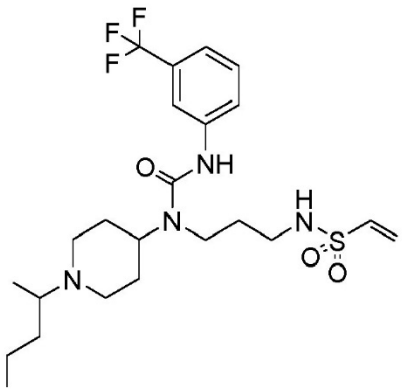
N.º	Estructura	CI$_{50}$ de TR-FRET (µM)	CI$_{50}$ de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A203		>20,2035	22,2072 - 125,9922
A204		>20,2212	0,9658 - 37,1188
A205		>20,7611	13,0808 - 158,9975

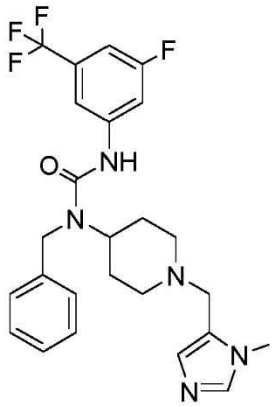
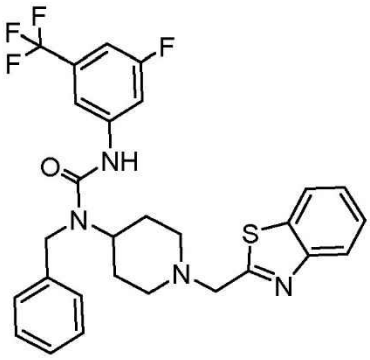
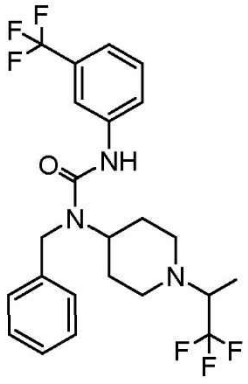
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A206		>20,8584	0,0854 - 884,4852
A207		>20,9812	INDEFINIDO
A208		>21,0855	INDEFINIDO

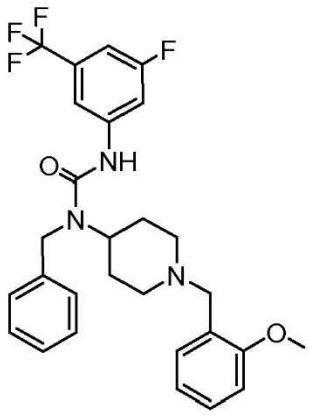
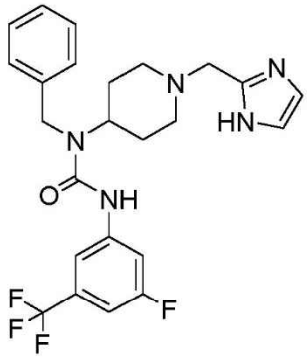
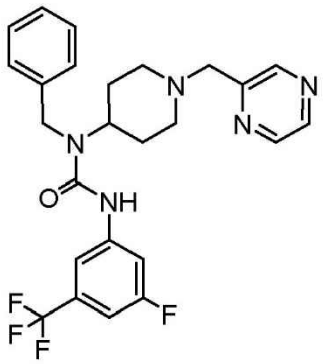
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A209		>21,5221	0,0448 - 2152,2124
A210		>21,6637	0,0036 - 2166,3717
A211		>21,8201	INDEFINIDO

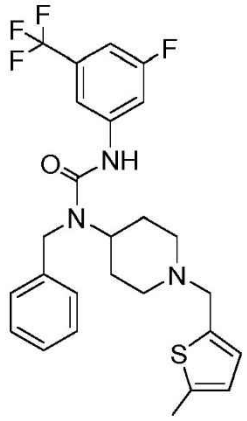
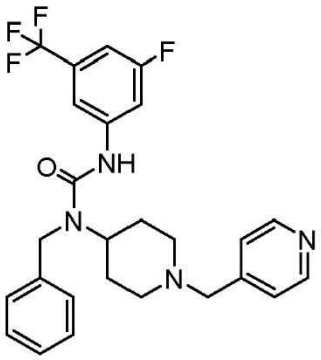
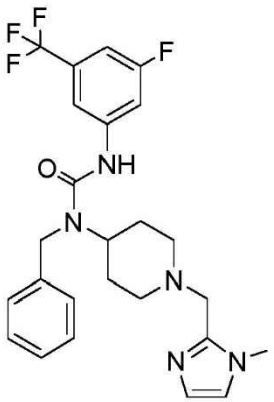
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A212		>22,5280	0,2550 - 660,3627
A213		>22, 5339	14,1419 - 24,9048
A214		>22,8614	19,7100 - 757,5998

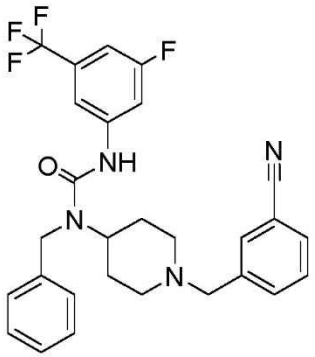
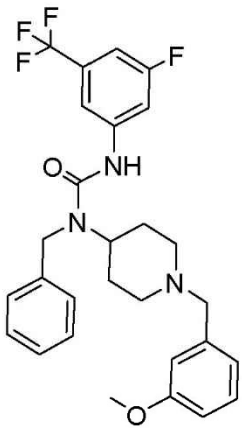
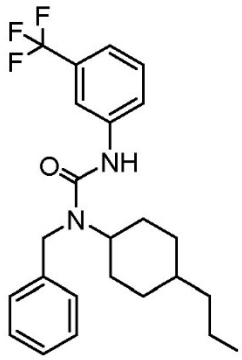
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A215		>23,3953	0,3100 - 2339,5280
A216		>23,7581	INDEFINIDO
A217		>23,9027	INDEFINIDO

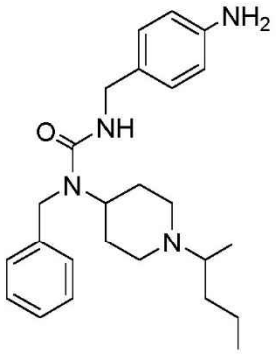
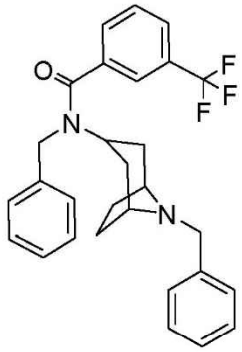
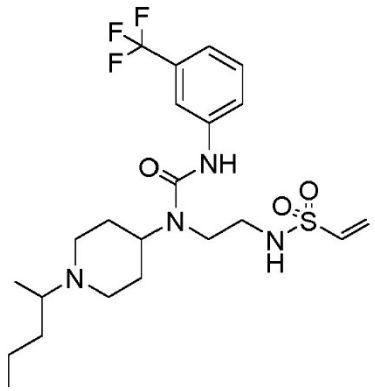
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A218		>23,9853	26,4436 - 99,7144
A219		>24,2330	INDEFINIDO
A220		>24,2500	INDEFINIDO

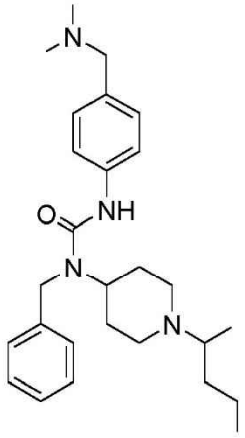
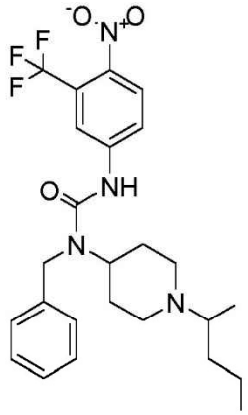
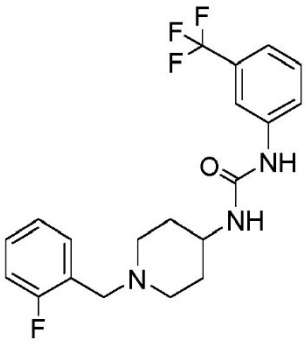
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A221		>24,7994	20,0832 - 62,0985
A222		>25,2389	INDEFINIDO
A223		>25,3417	INDEFINIDO

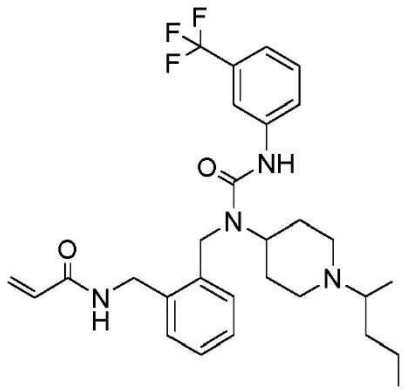
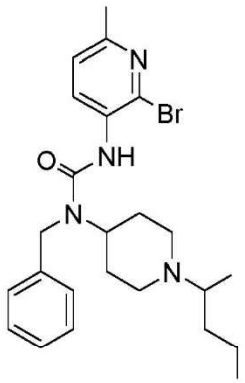
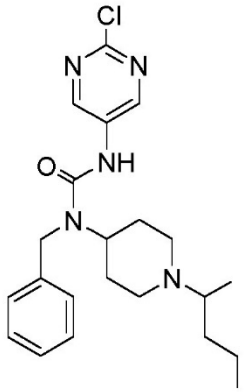
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A224		>25,3422	6,4541 - 14,6457
A225		>26,0944	INDEFINIDO
A226		>26,6490	25,4146 - 45,1599

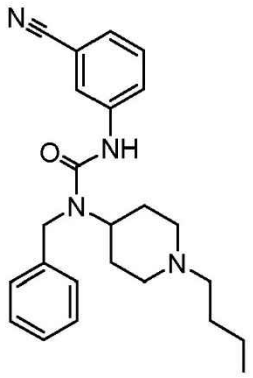
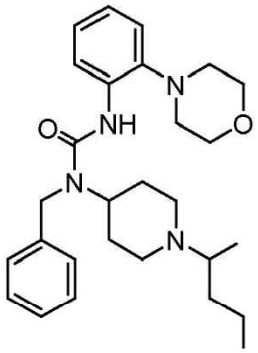
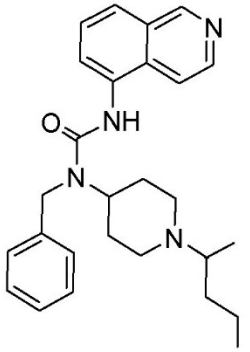
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A227		>26,9676	0,1624 - 2696,7552
A228		>28,2537	INDEFINIDO
A229		>28,6372	0,5602 - 210,1291

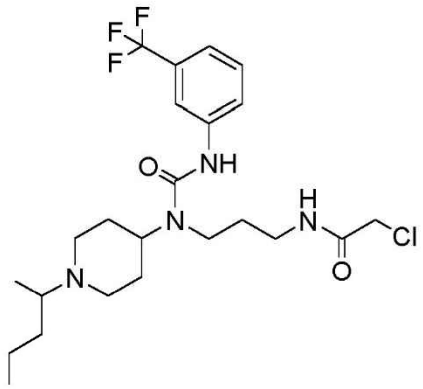
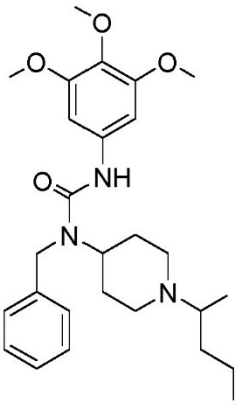
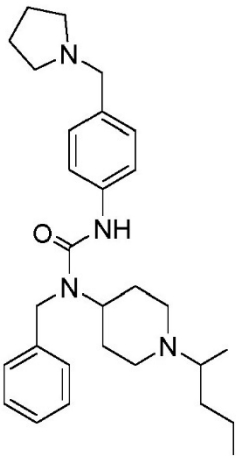
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A230		>28,6637	27,1187 - 57,5044
A231		>28,9115	25,8812 - 50,0814
A232		>38,6812	INDEFINIDO

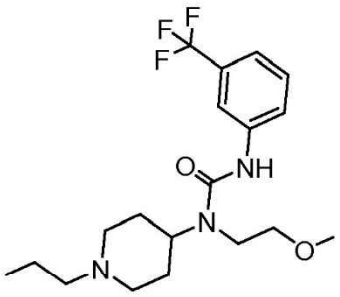
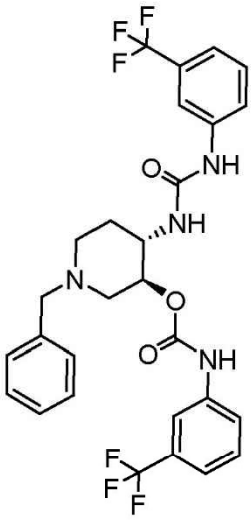
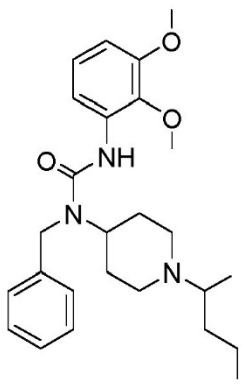
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A233		>39,4188	INDEFINIDO
A234		>40,6250	42,0317 - 1017,2422
A235		>41,1250	INDEFINIDO

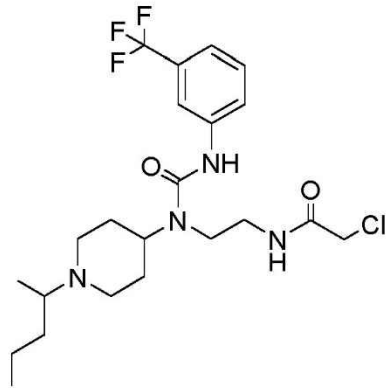
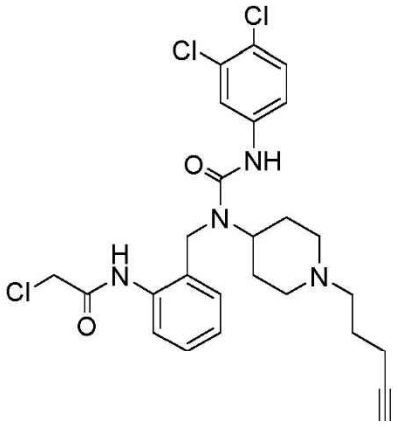
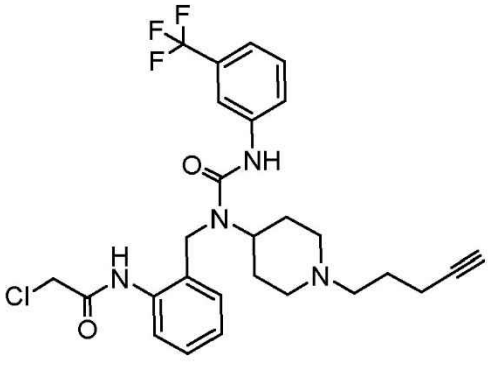
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A236		>45,4312	0,0204 - 4543,1250
A237		>48,4312	INDEFINIDO
A238		>49,3878	INDEFINIDO

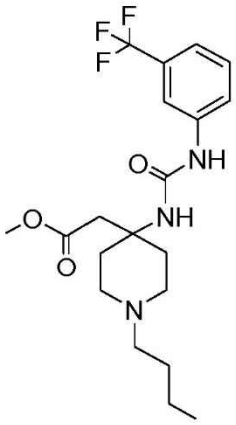
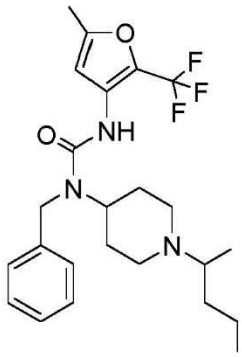
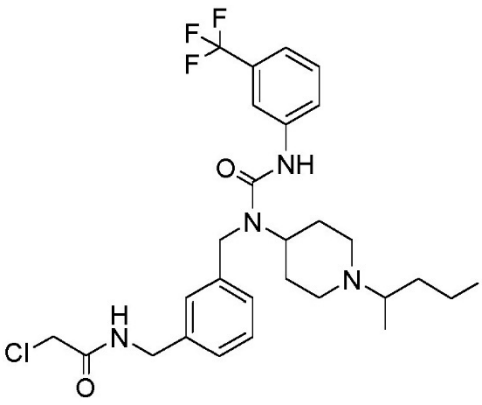
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A239		>51,2500	INDEFINIDO
A240		>51,7250	INDEFINIDO
A241		>52,3813	INDEFINIDO

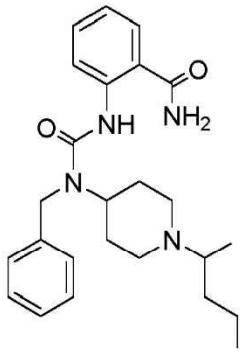
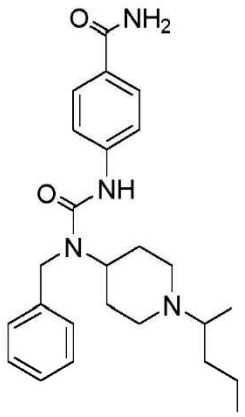
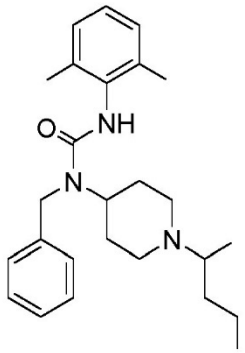
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A242		>52,4844	INDEFINIDO
A243		>52,7625	INDEFINIDO
A244		>53,6000	52,6506 - 1123,8142

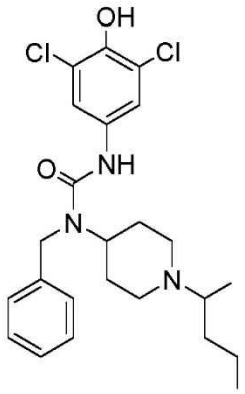
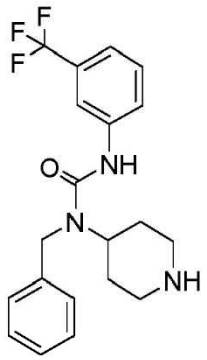
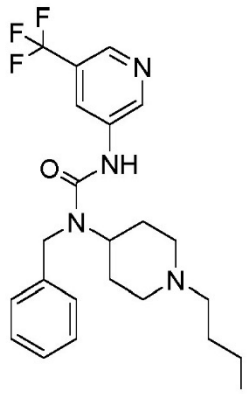
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A245		>53,8750	INDEFINIDO
A246		>55,6375	55,9756 - 230,8414
A247		>58,5250	8,1205 - 5852,5000

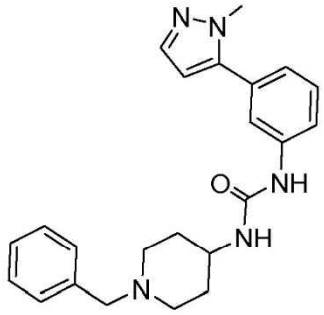
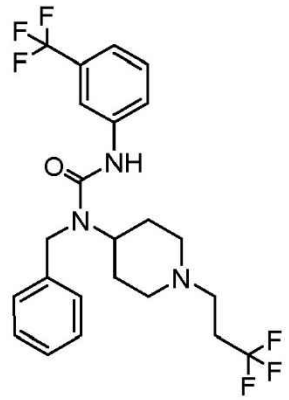
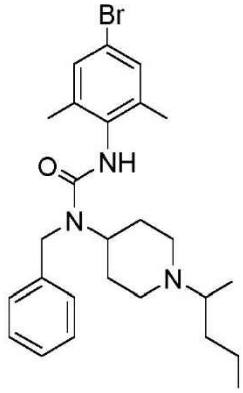
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A248		>58,9103	INDEFINIDO
A249		>59,6296	INDEFINIDO
A250		>59,8250	36,2264 - 247,4433

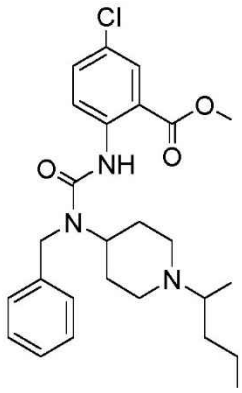
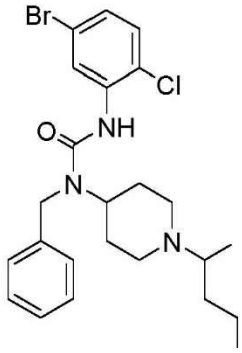
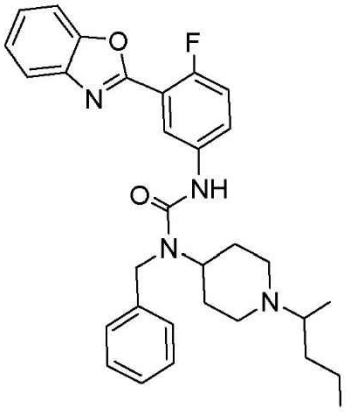
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A251		>59,8750	INDEFINIDO
A252		>6,4580	0,3975 - 143,0230
A253		>6,8855	3,2819 - 5,6694

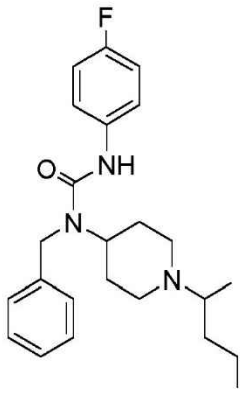
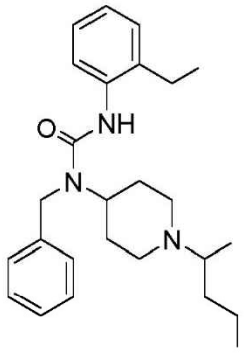
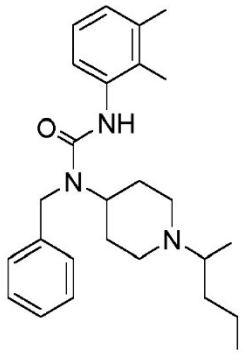
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A254		>60,1250	INDEFINIDO
A255		>60,1667	26,2871 - 153,8493
A256		>60,3750	INDEFINIDO

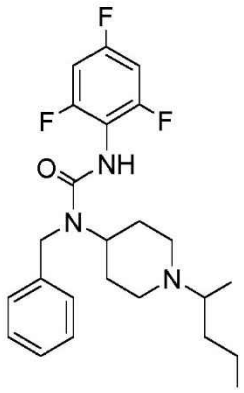
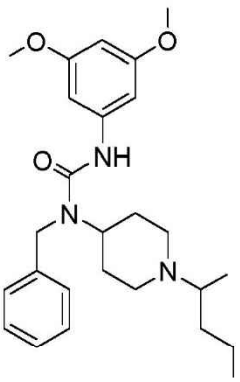
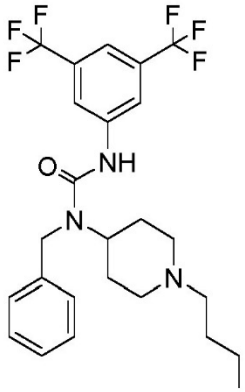
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A257		>61,8250	INDEFINIDO
A258		>62,1688	INDEFINIDO
A259		>62,3813	INDEFINIDO

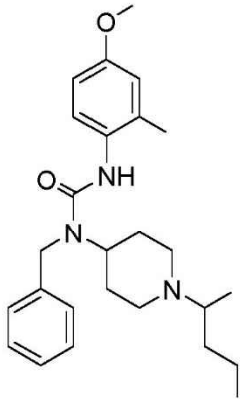
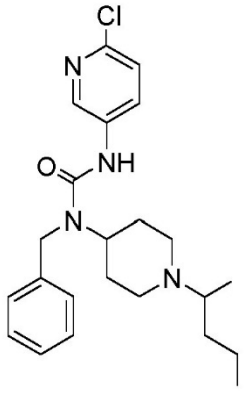
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A260		>62,5000	0,0000 - 6250,0000
A261		>63,2692	INDEFINIDO
A262		>63,3781	INDEFINIDO

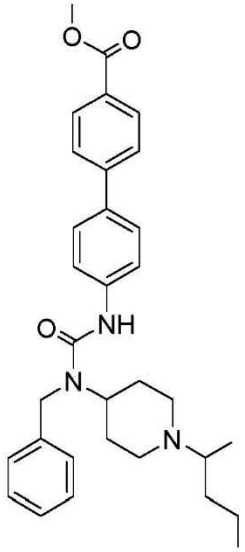
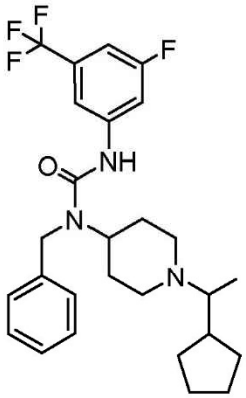
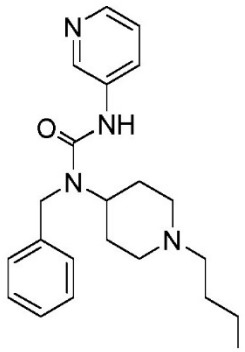
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A263		>64,6259	INDEFINIDO
A264		>65,4487	INDEFINIDO
A265		>65,6813	INDEFINIDO

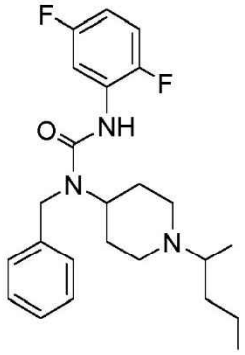
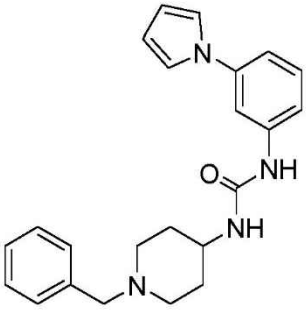
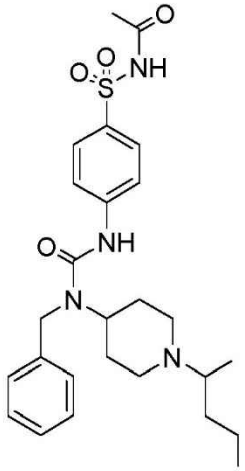
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A266		>66,1875	2,2497 - 1017,2420
A267		>66,8688	INDEFINIDO
A268		>67,0750	INDEFINIDO

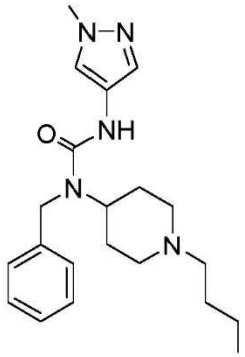
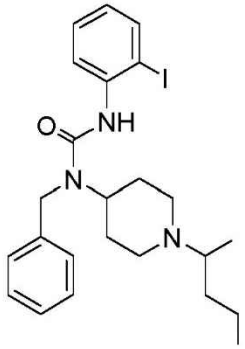
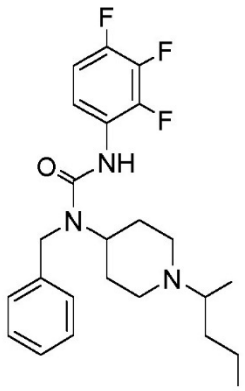
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A269		>67,1875	INDEFINIDO
A270		>67,3063	INDEFINIDO
A271		>67,4562	INDEFINIDO

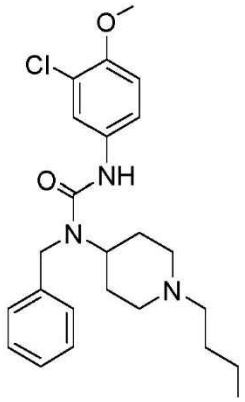
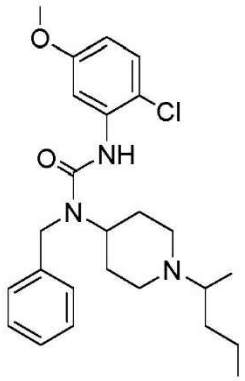
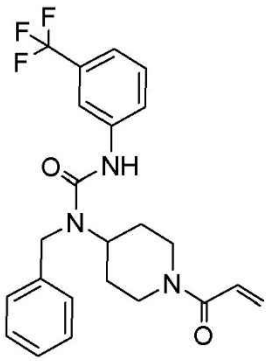
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A272		>67,5250	INDEFINIDO
A273		>67,9750	INDEFINIDO
A274		>68,1625	9,0475 - 937,4115

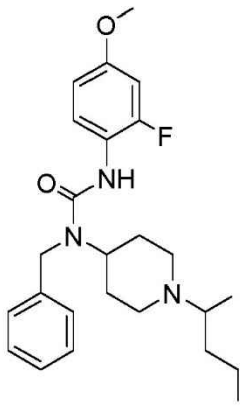
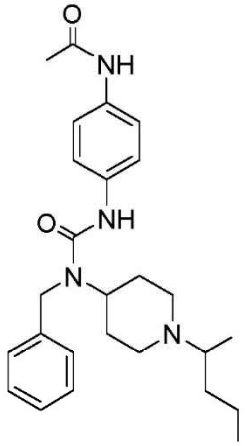
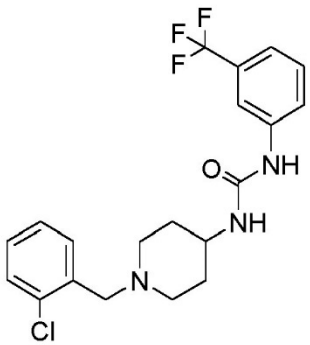
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A275		>68,6188	INDEFINIDO
A276		>68,7075	INDEFINIDO
A277		>68,8250	INDEFINIDO

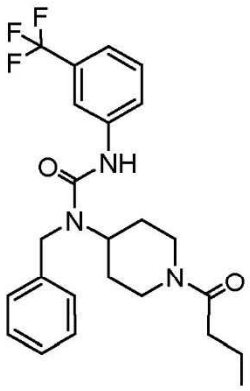
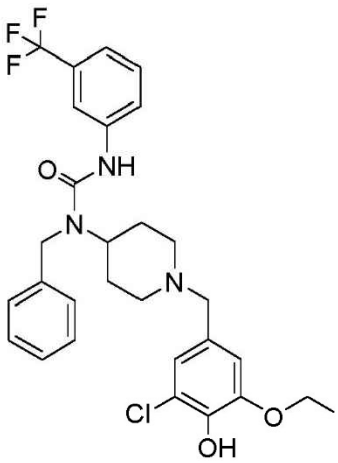
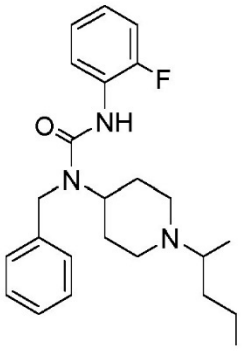
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A278		>69,1500	INDEFINIDO
A279		>7,7817	0,5892 - 1,1781
A280		>70,0812	INDEFINIDO

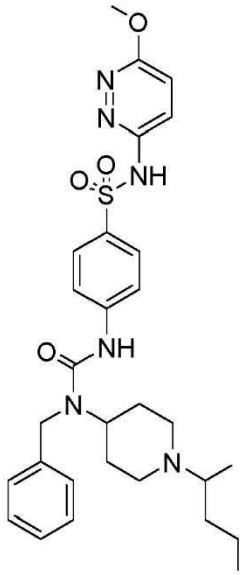
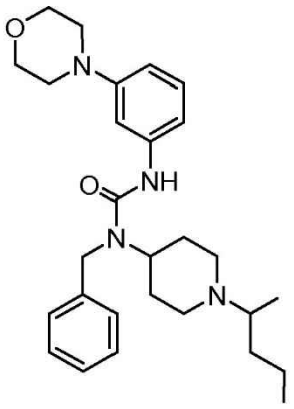
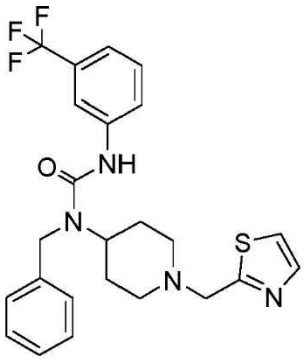
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A281		>70,6500	INDEFINIDO
A282		>71,2925	326,9563 - 1104,5488
A283		>72,0938	2,2723 - 3,0983

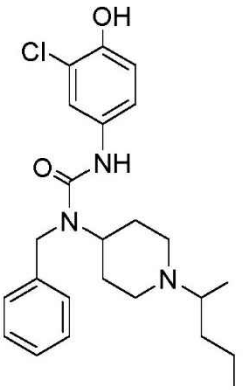
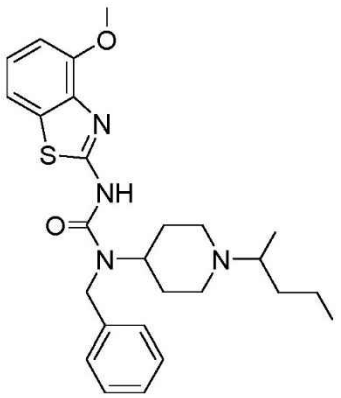
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A284		>72,2938	INDEFINIDO
A285		>72,4000	INDEFINIDO
A286		>72,4188	INDEFINIDO

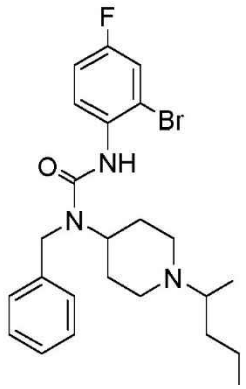
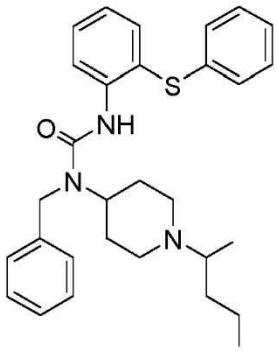
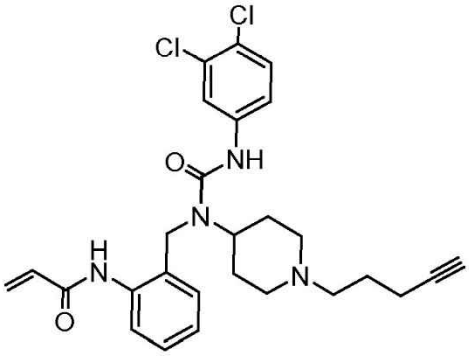
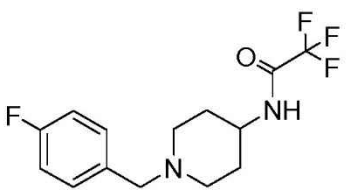
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A287		>72,4917	INDEFINIDO
A288		>72,9062	86,3190 - 250,5144
A289		>73,2479	2,8041 - 1279,1997

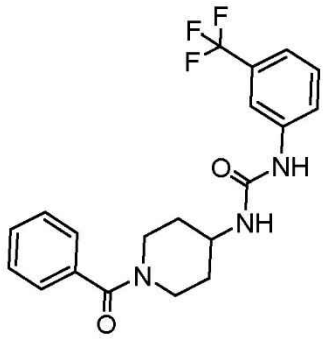
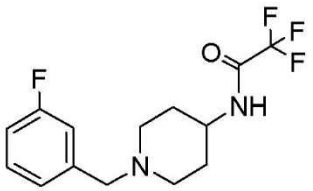
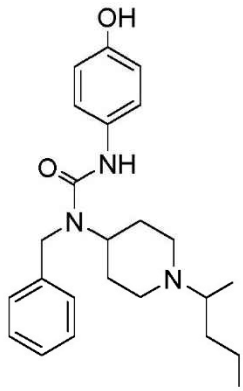
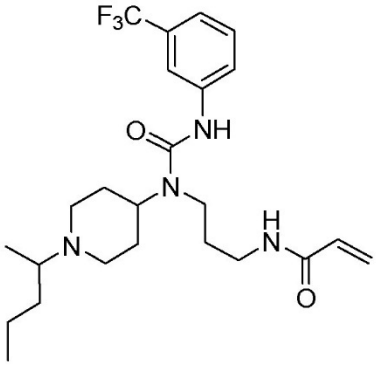
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A290		>74,0000	INDEFINIDO
A291		>77,0938	14,9315 - 7709,3750
A292		>77,2789	INDEFINIDO

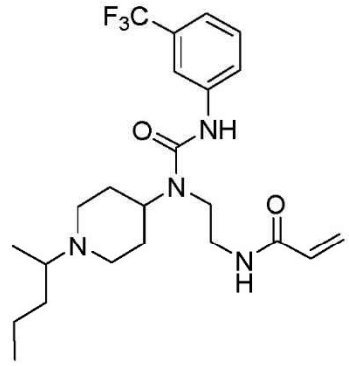
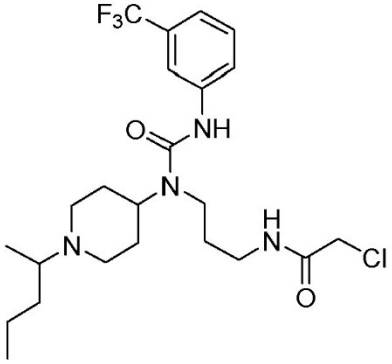
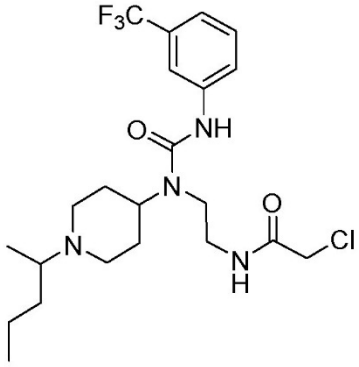
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A293		>78,2051	INDEFINIDO
A294		>81,0256	INDEFINIDO
A295		>81,1250	INDEFINIDO

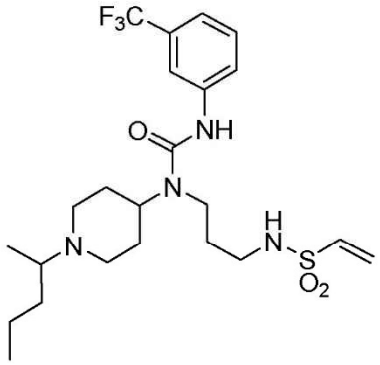
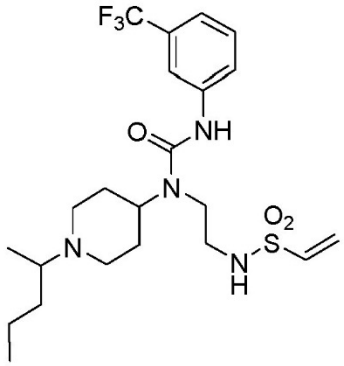
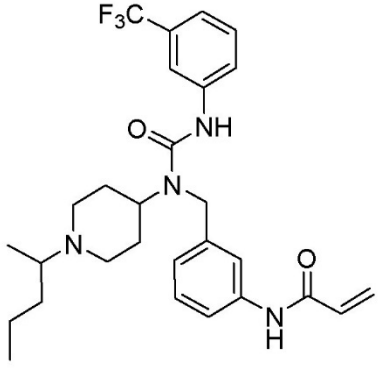
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A296		>83,4000	INDEFINIDO
A297		>83,6125	INDEFINIDO
A298		>85,0000	INDEFINIDO

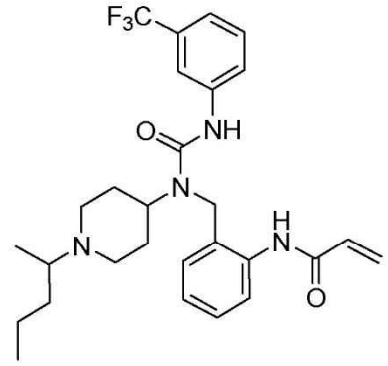
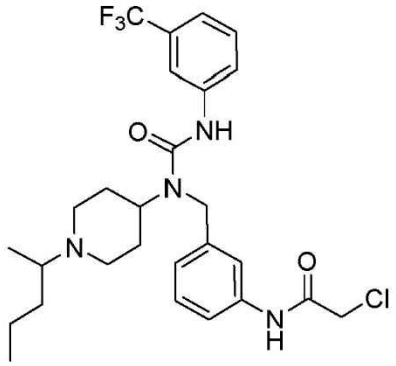
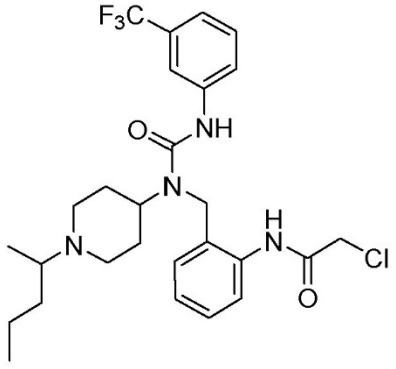
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A299		>85,6688	INDEFINIDO
A300		>85,8438	INDEFINIDO
A301		>86,1437	INDEFINIDO

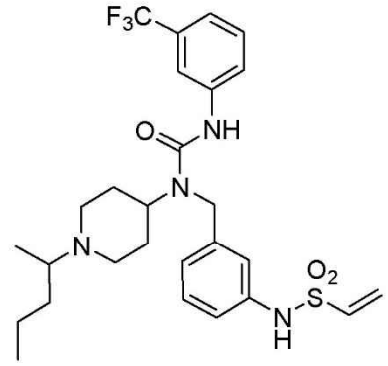
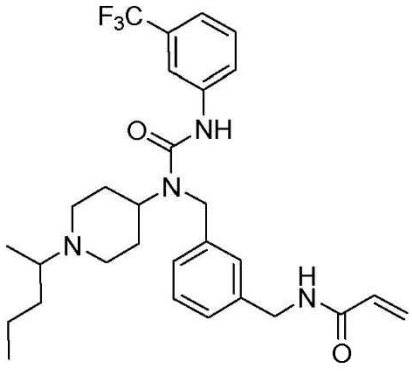
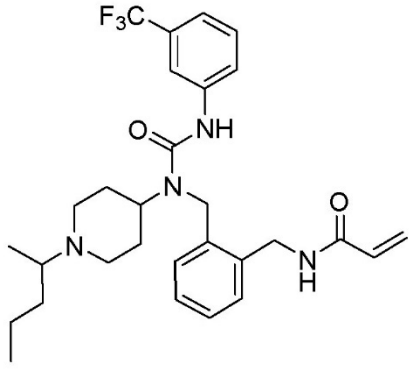
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
A302		>86,8812	INDEFINIDO
A303		>89,9188	INDEFINIDO
A304		>9,7362	INDEFINIDO
A305		>92,6531	INDEFINIDO

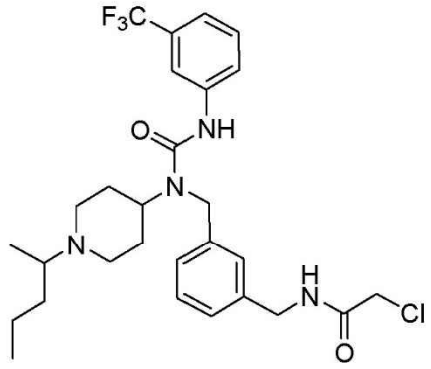
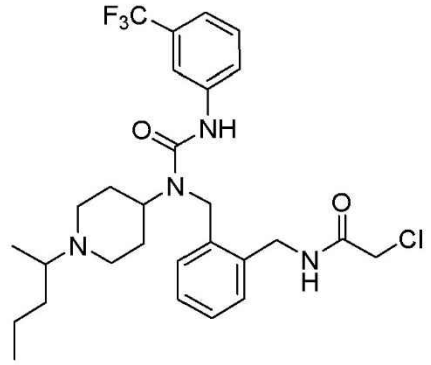
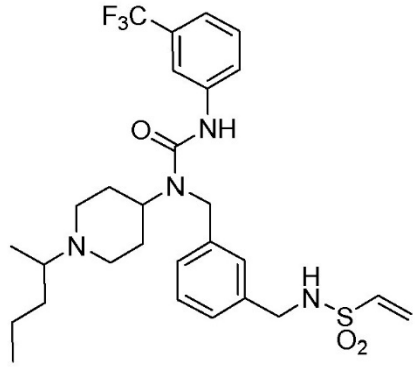
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
A306		>98,0952	INDEFINIDO
A307		>98,0952	INDEFINIDO
A308		>98,6000	INDEFINIDO
		3.33	-

N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
		33,8	-
		>53	-
		>60	-

N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
		>24	-
		>41	-
		0,110	-

N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
		0,172	-
		0,095	-
		0,208	-

N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
		0,165	-
		0,018	-
		<0,01	-

N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
		<0,01	-
		0,154	-
		<0,01	-

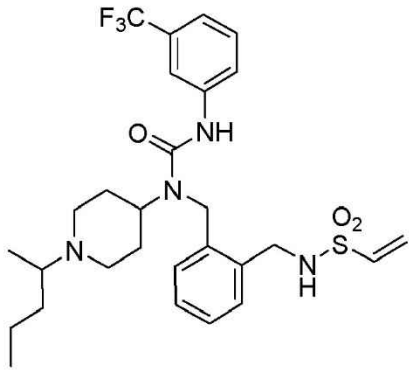
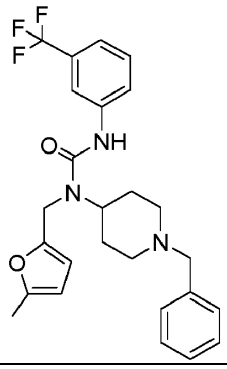
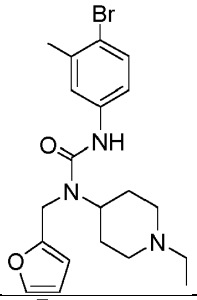
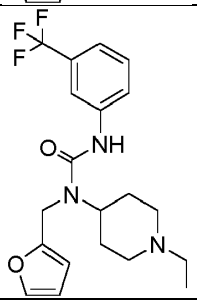
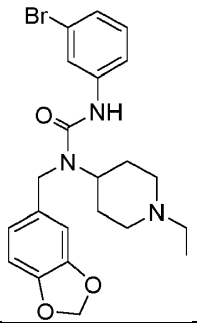
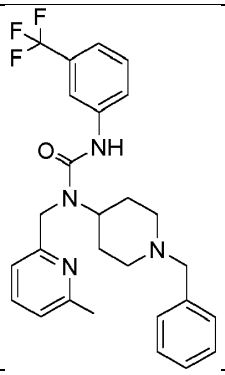
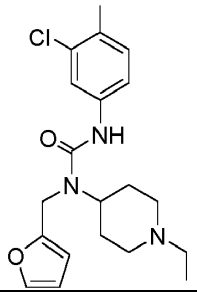
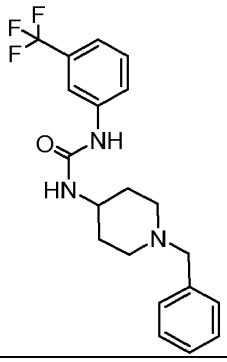
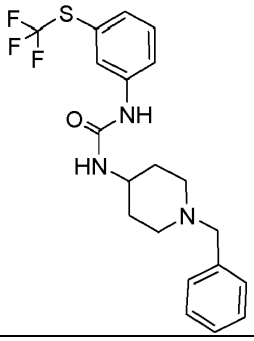
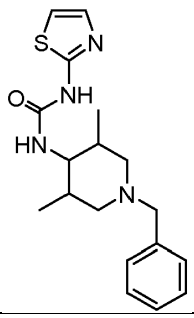
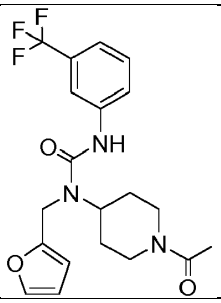
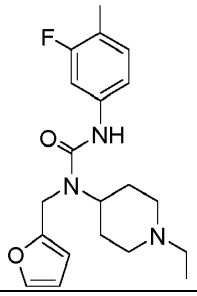
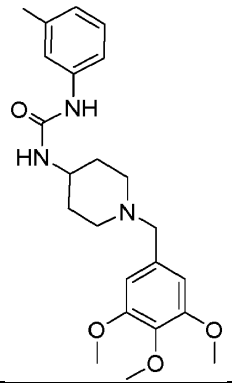
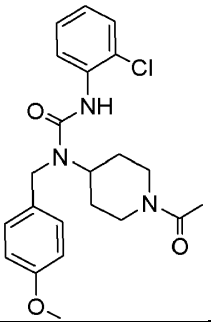
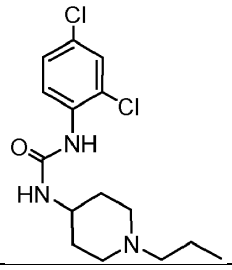
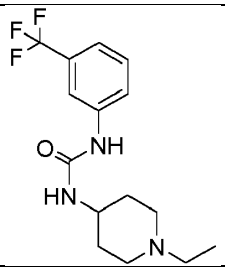
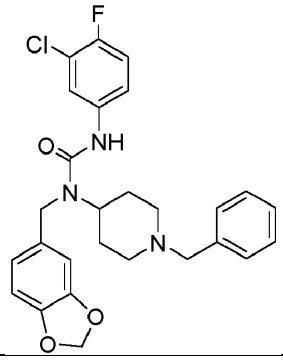
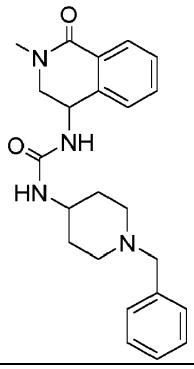
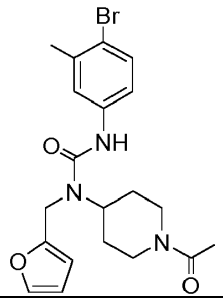
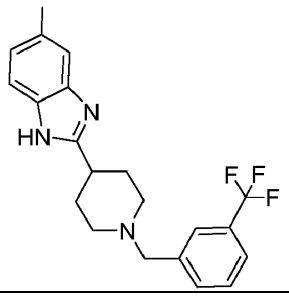
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (µM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (µM)
		<0,01	-

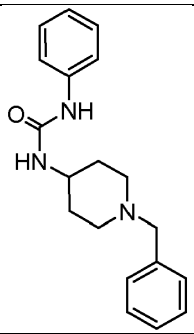
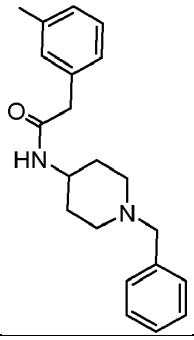
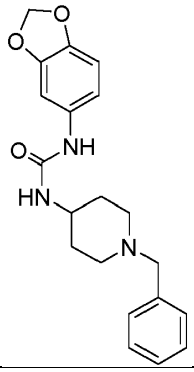
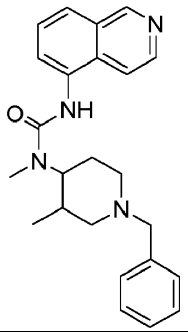
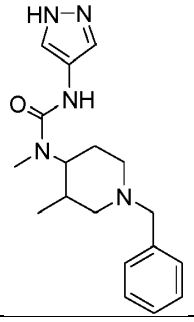
TABLA 3.

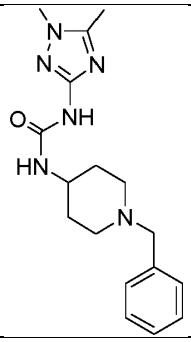
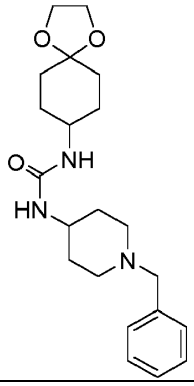
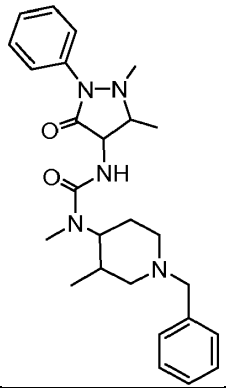
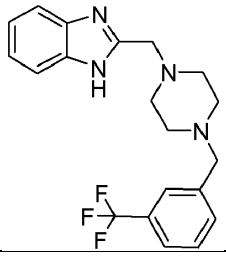
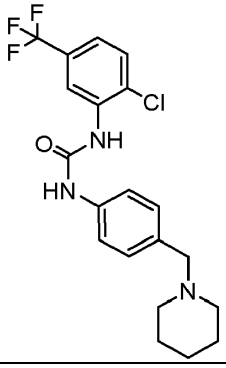
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
B1		2,7294	1,8431 - 4,0421
B2		2,9997	1,8937 - 4,7517
B3		3,8459	1,5393 - 9,6091
B4		4,0588	1,9327 - 8,5240

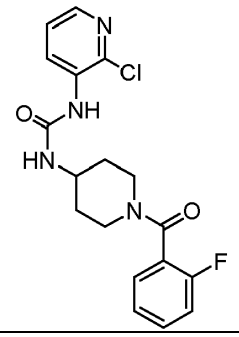
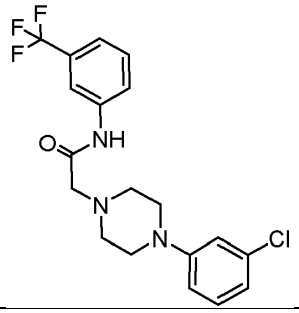
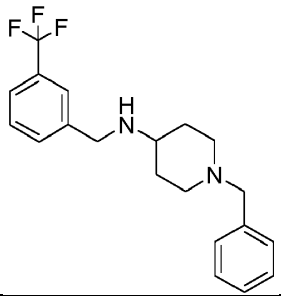
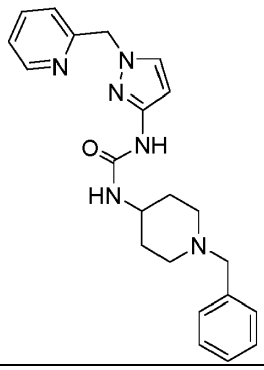
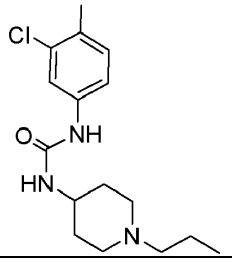
B5		5,6383	3,8210 - 8,3198
B6		6,8481	5,4183 - 8,6551
B7		8,7522	2,6325 - 29,0985
B8		16,5926	7,9981 - 34,4225
B9		18,5517	14,9466 - 23,0263

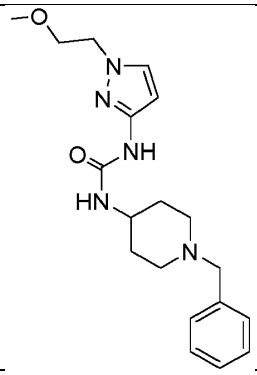
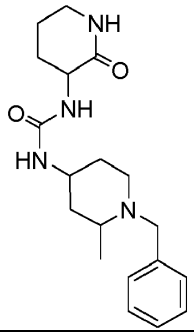
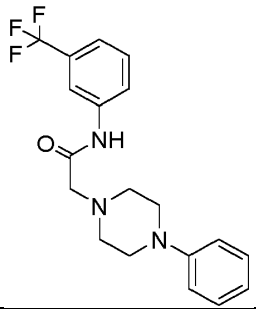
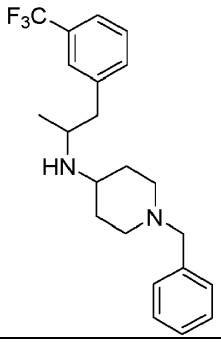
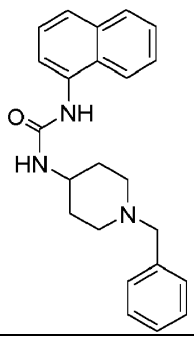
B10		20,1623	14,0762 - 28,8799
B11		23,8095	13,7905 - 41,1074
B12		29,3208	23,9140 - 35,9501
B13		37,531	33,6724 - 41,8319
B14		43,0092	23,2458 - 79,5754

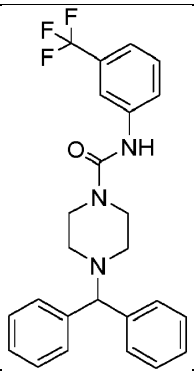
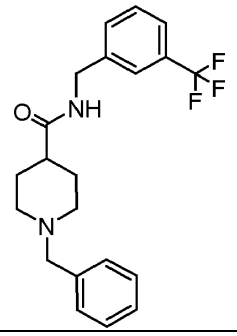
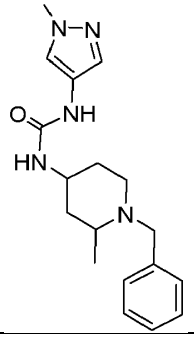
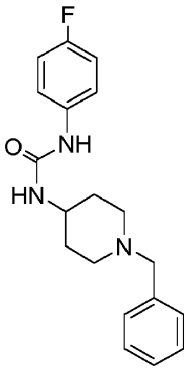
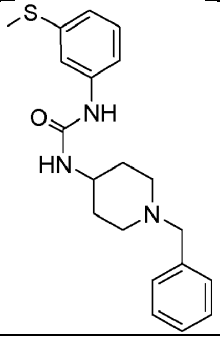
B15		49,6896	43,4200 - 56,8644
B16		50,7397	42,8230 - 60,1199
B17		55,593	5,9696 - 517,7179
B18		64,1332	56,2556 - 73,1140
B19		<0,0040	0,0000 - 0,0000

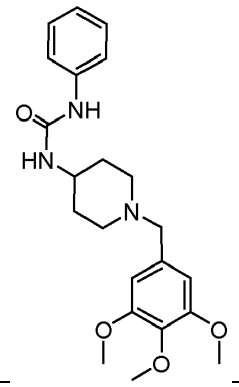
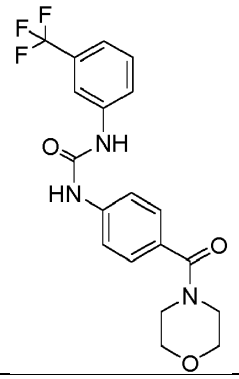
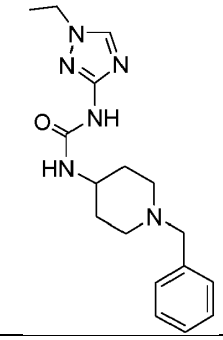
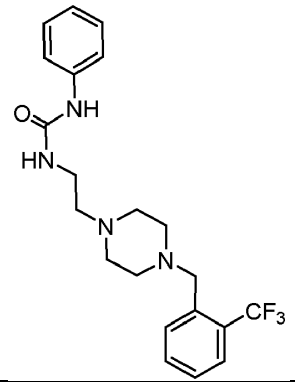
B20		<0,0041	0,0000 - 0,0000
B21		<0,0041	0,0000 - 8148,1481
B22		>102,7407	INDEFINIDO
B23		>112,5926	INDEFINIDO
B24		>15,1852	INDEFINIDO

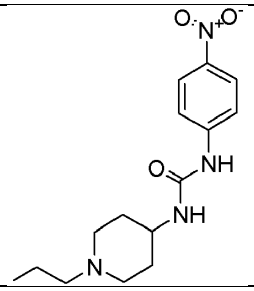
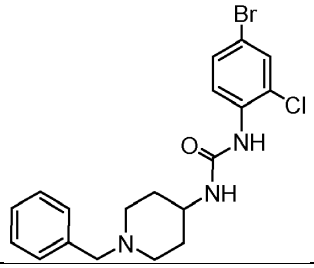
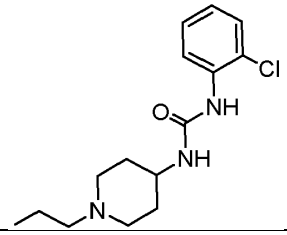
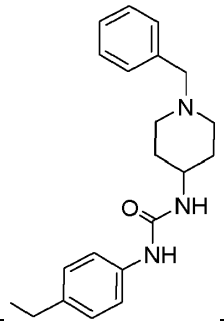
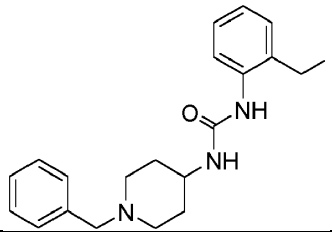
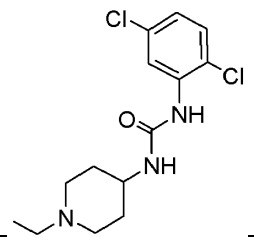
B25		>16,2963	INDEFINIDO
B26		>164,9383	INDEFINIDO
B27		>28,1481	INDEFINIDO
B28		>46,2963	INDEFINIDO
B29		>50,3311	INDEFINIDO

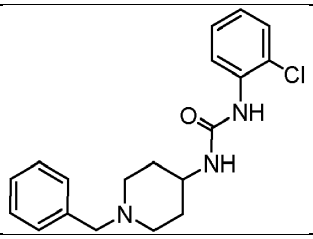
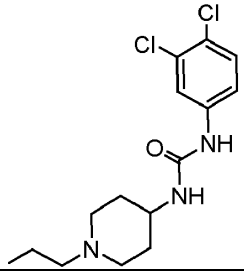
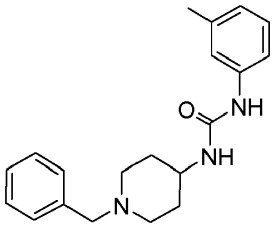
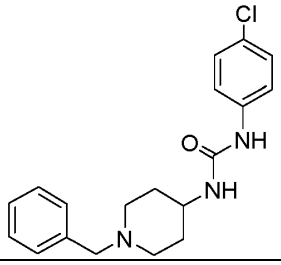
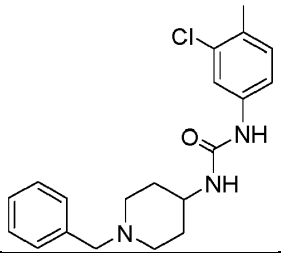
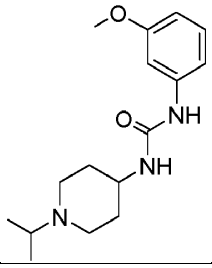
B30		>53,3333	INDEFINIDO
B31		>54,2993	INDEFINIDO
B32		>55,2925	0,0000 - 5529,2517
B33		>55,4074	INDEFINIDO
B34		>55,4730	43,5296 - 148,4678

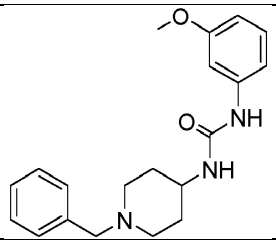
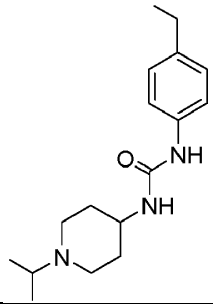
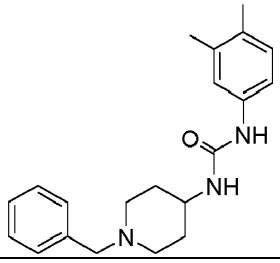
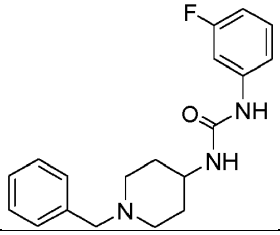
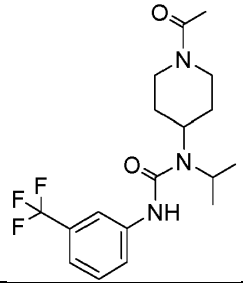
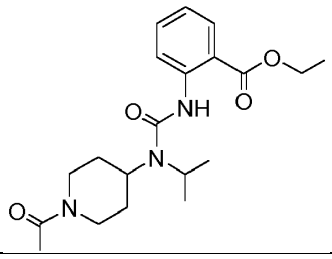
B35		>55,9259	INDEFINIDO
B36		>57,7778	INDEFINIDO
B37		>60,5850	INDEFINIDO
B38		>61,2517	INDEFINIDO
B39		>61,8458	INDEFINIDO

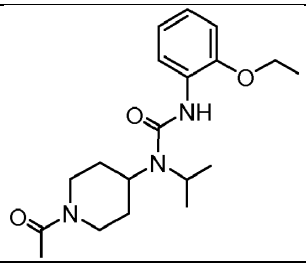
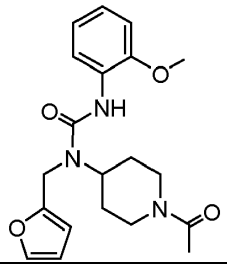
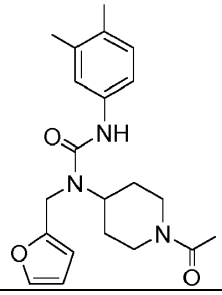
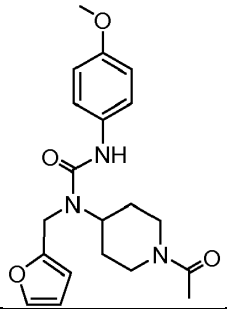
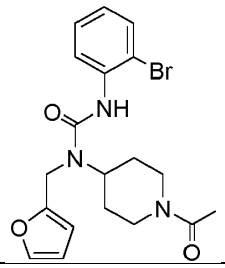
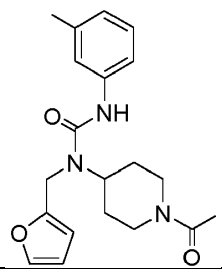
B40		>62,7710	INDEFINIDO
B41		>63,8639	12,2427 - 973,8752
B42		>64,4444	INDEFINIDO
B43		>64,4595	90,6607 - 4612,3936
B44		>64,4626	INDEFINIDO

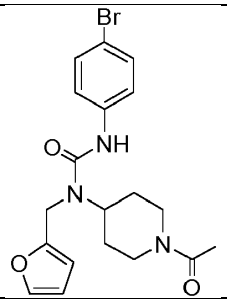
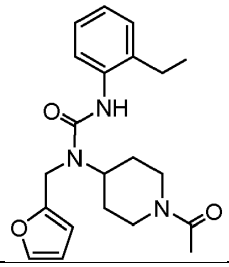
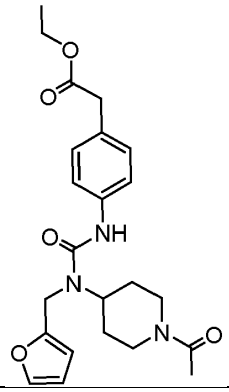
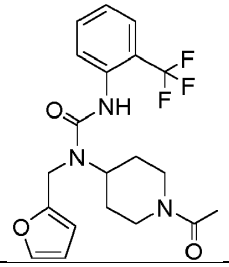
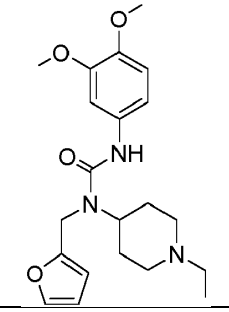
B45		>65,5193	INDEFINIDO
B46		>66,3084	INDEFINIDO
B47		>66,9630	INDEFINIDO
B48		>67,0272	INDEFINIDO

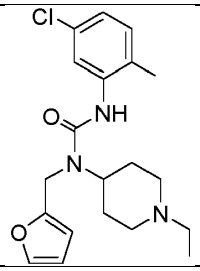
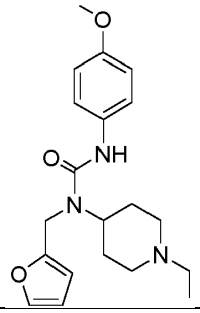
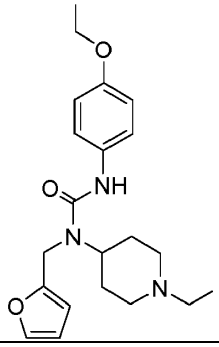
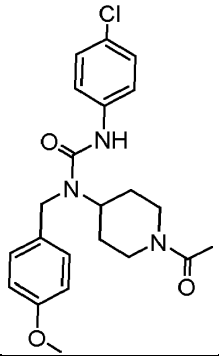
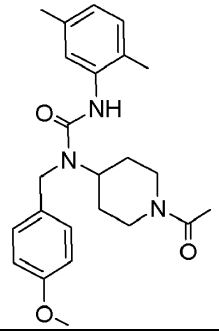
B49		>67,5676	100,6651 - 5323,0922
B50		>67,5676	INDEFINIDO
B51		>67,5676	INDEFINIDO
B52		>67,5676	INDEFINIDO
B53		>67,5676	INDEFINIDO
B54		>67,5676	9,5044 - 19,4626

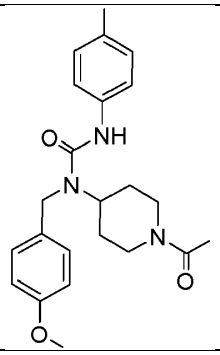
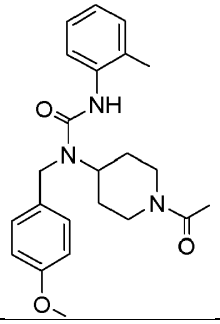
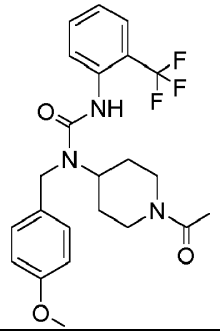
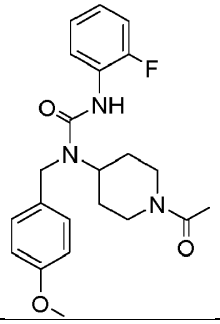
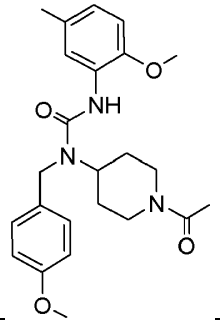
B55		>67,5676	9,8205 - 106,2847
B56		>67,5676	6,6102 - 8,5553
B57		>67,5676	15,4797 - 297,7283
B58		>67,5676	98,2711 - 228,5870
B59		>67,5676	1,8072 - 9,5271
B60		>67,5676	INDEFINIDO

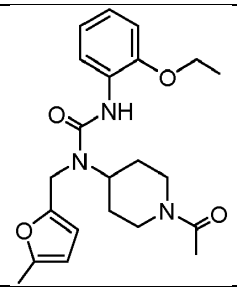
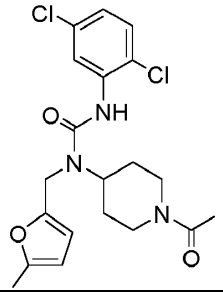
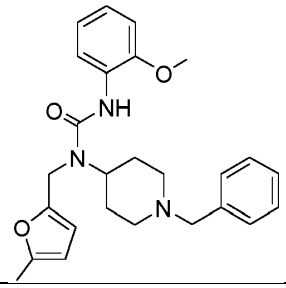
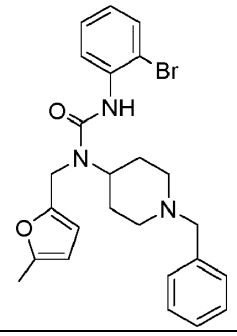
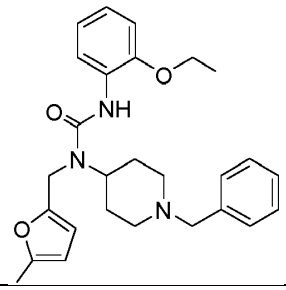
B61		>67,5676	1,7087 - 676,0557
B62		>67,5676	27,9190 - 4832,9951
B63		>67,5676	58,1999 - 631,5172
B64		>67,5676	55,1041 - 458,2514
B65		>67,5676	64,8346 - 315,2559
B66		>67,5676	INDEFINIDO

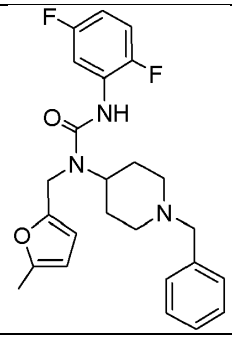
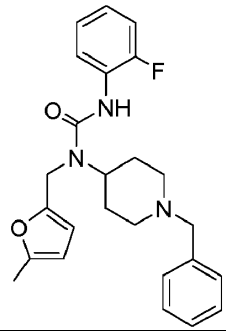
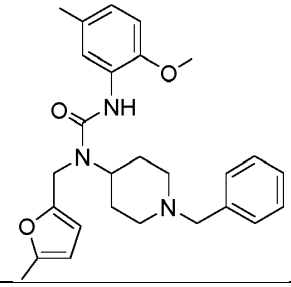
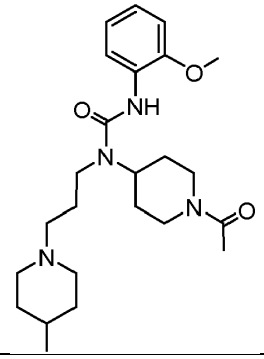
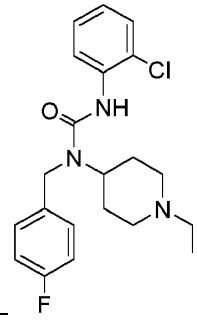
B67		>67,5676	INDEFINIDO
B68		>67,5676	INDEFINIDO
B69		>67,5676	7,3333 - 220,8075
B70		>67,5676	INDEFINIDO
B71		>67,5676	INDEFINIDO
B72		>67,5676	INDEFINIDO

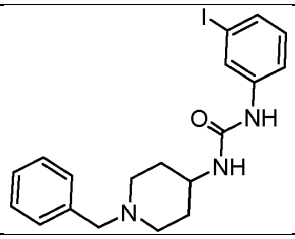
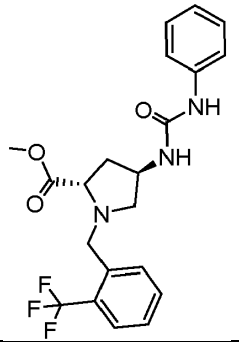
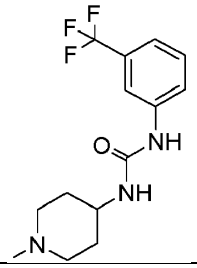
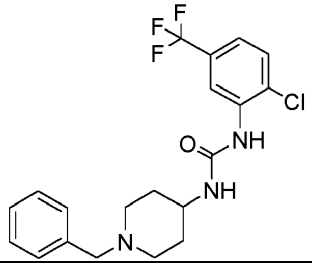
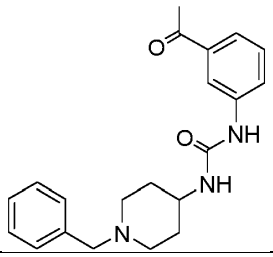
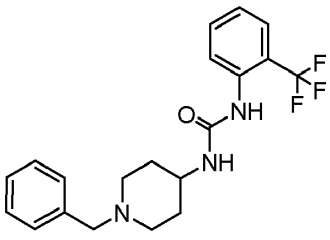
B73		>67,5676	INDEFINIDO
B74		>67,5676	INDEFINIDO
B75		>67,5676	INDEFINIDO
B76		>67,5676	INDEFINIDO
B77		>67,5676	INDEFINIDO

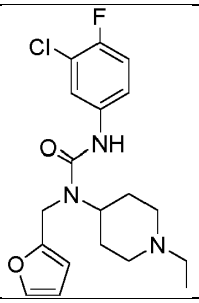
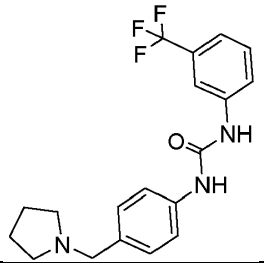
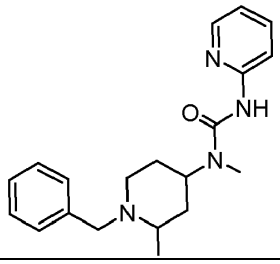
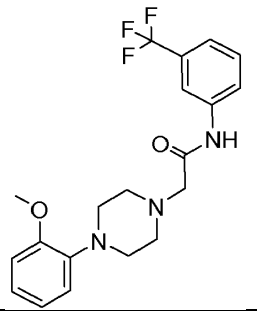
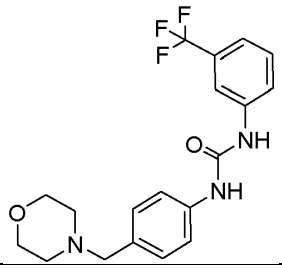
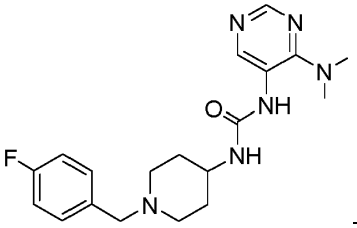
B78		>67,5676	INDEFINIDO
B79		>67,5676	INDEFINIDO
B80		>67,5676	50,1543 - 4007,9051
B81		>67,5676	0,0000 - 6756,7568
B82		>67,5676	INDEFINIDO

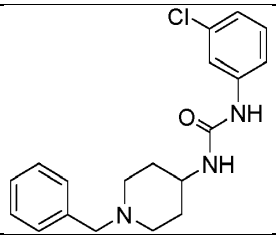
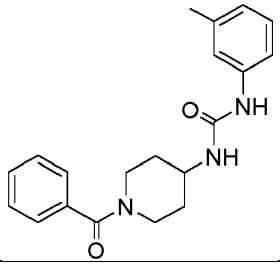
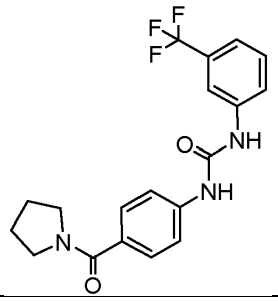
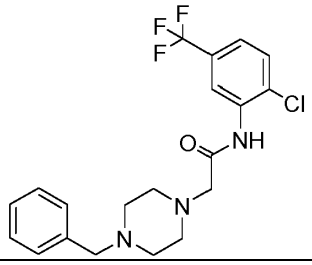
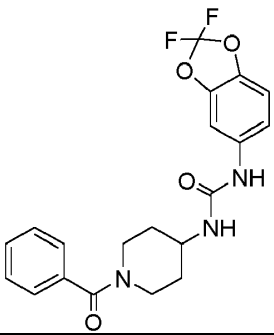
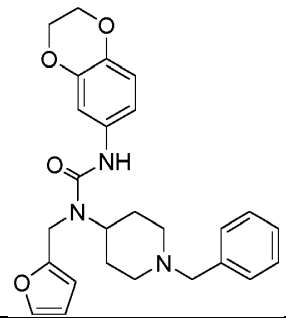
B83		>67,5676	INDEFINIDO
B84		>67,5676	INDEFINIDO
B85		>67,5676	INDEFINIDO
B86		>67,5676	INDEFINIDO
B87		>67,5676	INDEFINIDO

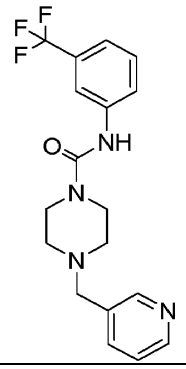
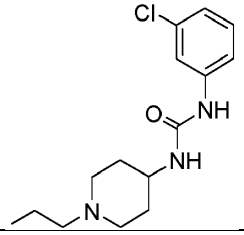
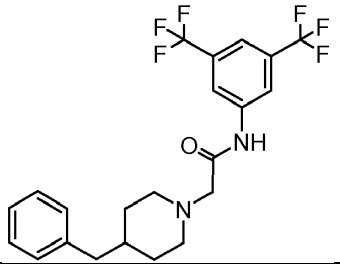
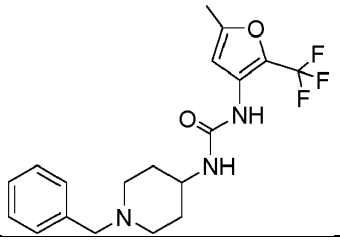
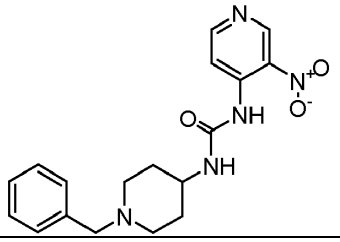
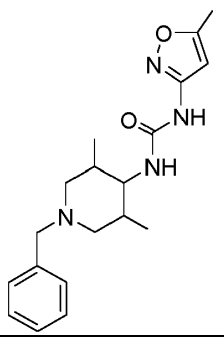
B88		>67,5676	6756,7568 - 6756,7568
B89		>67,5676	INDEFINIDO
B90		>67,5676	134,2168 - 1059,8908
B91		>67,5676	82,2878 - 463,0489
B92		>67,5676	0,0344 - 6756,7568

B93		>67,5676	INDEFINIDO
B94		>67,5676	INDEFINIDO
B95		>67,5676	INDEFINIDO
B96		>67,5676	INDEFINIDO
B97		>67,5676	INDEFINIDO

B98		>67,5676	INDEFINIDO
B99		>68,0272	1,2318 - 6802,7211
B100		>68,0907	INDEFINIDO
B101		>69,8458	11,3551 - 58,9502
B102		>70,5669	0,0000 - 7056,6893
B103		>70,6803	INDEFINIDO

B104		>70,9388	INDEFINIDO
B105		>71,2608	INDEFINIDO
B106		>71,4815	INDEFINIDO
B107		>72,2948	5,5303 - 589,4732
B108		>72,7937	11,3234 - 60,6478
B109		>72,8395	INDEFINIDO

B110		>73,1156	INDEFINIDO
B111		>73,1973	1,0662 - 4378,8894
B112		>73,4921	INDEFINIDO
B113		>74,0408	INDEFINIDO
B114		>74,0741	INDEFINIDO
B115		>74,5926	INDEFINIDO

B116		>74,8265	68,0622 - 167,8832
B117		>77,0612	61,7710 - 123,0128
B118		>78,4830	INDEFINIDO
B119		>79,0123	INDEFINIDO
B120		>79,1111	INDEFINIDO
B121		>81,8519	121,8292 - 332,4057

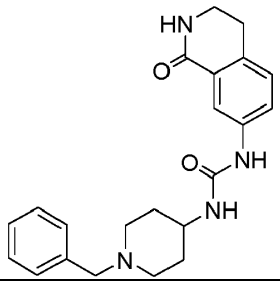
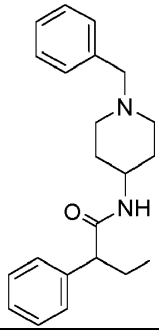
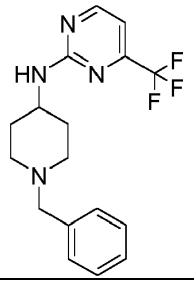
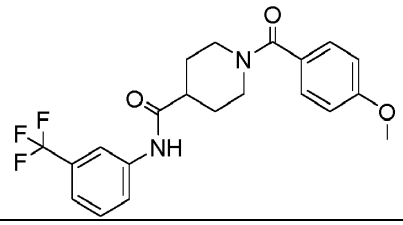
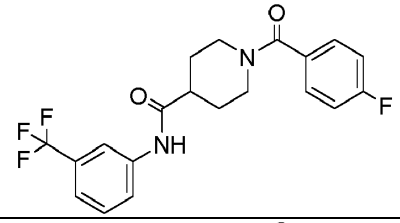
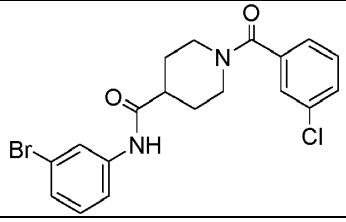
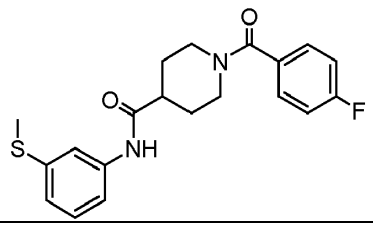
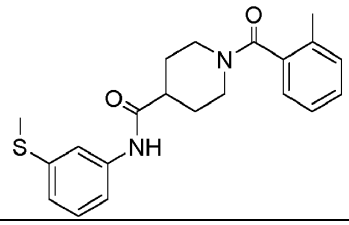
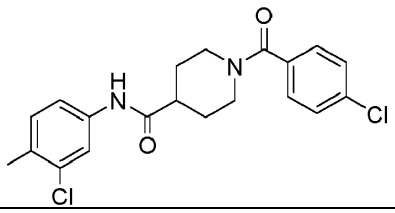
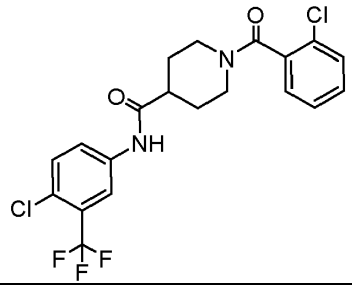
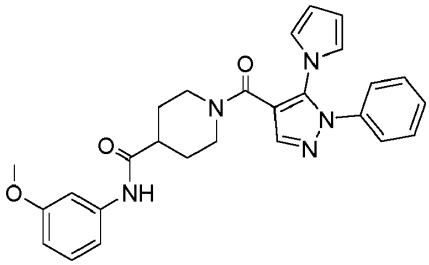
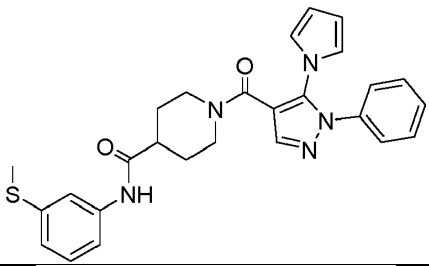
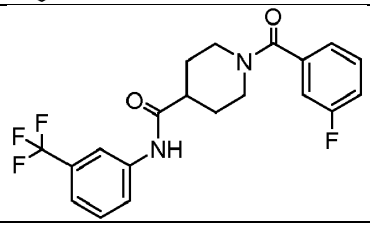
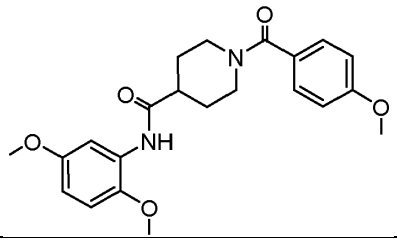
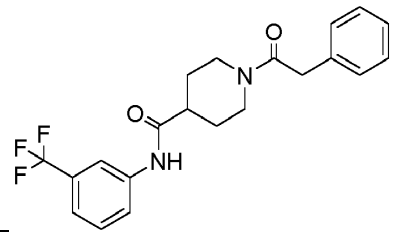
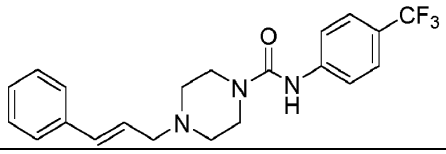
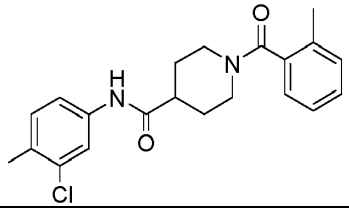
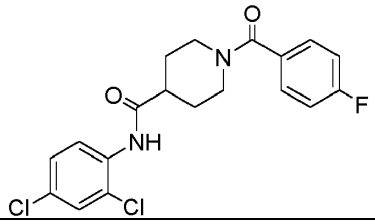
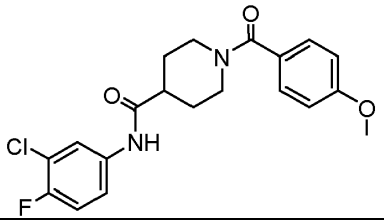
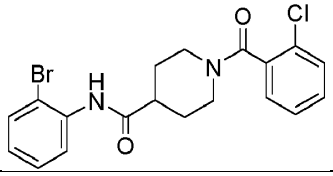
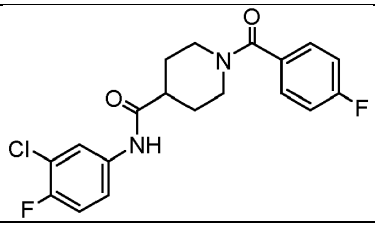
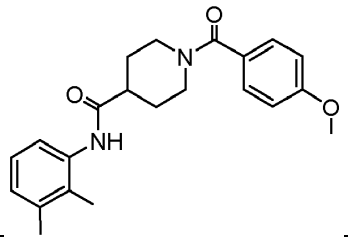
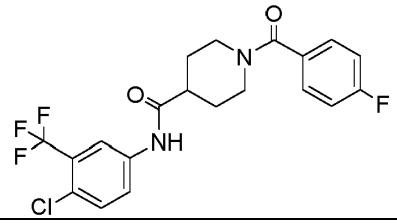
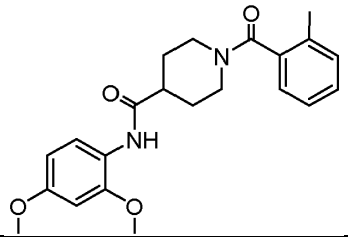
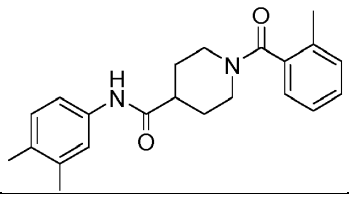
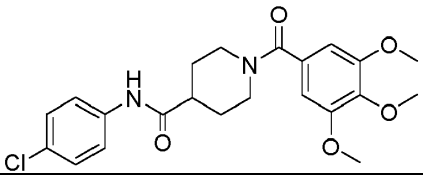
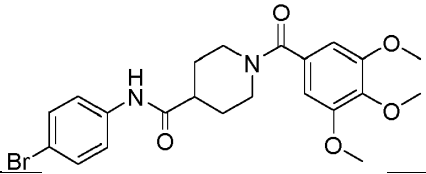
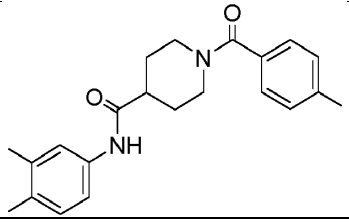
B122		>84,8148	INDEFINIDO
B123		>89,3129	INDEFINIDO
B124		>90,3704	INDEFINIDO

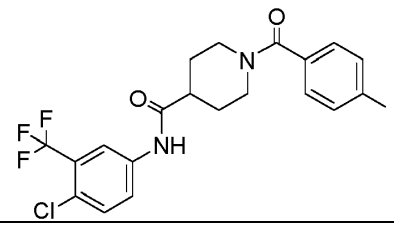
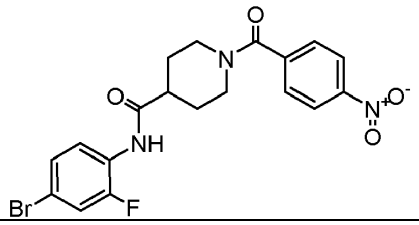
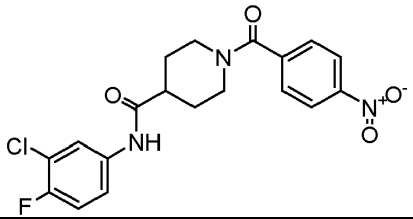
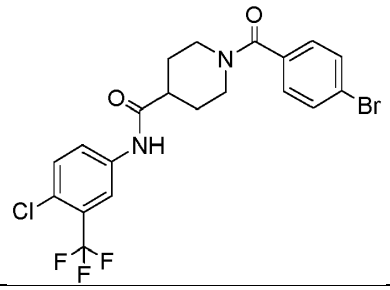
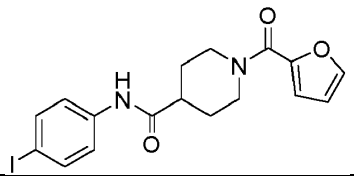
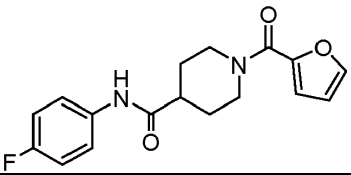
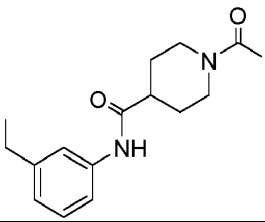
TABLA 4.

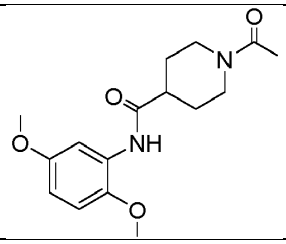
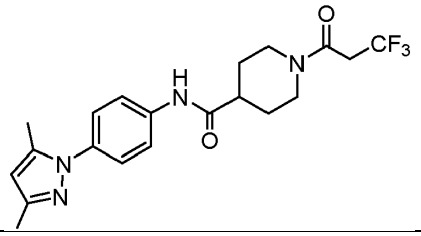
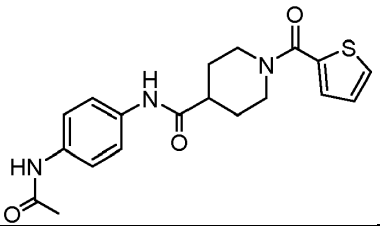
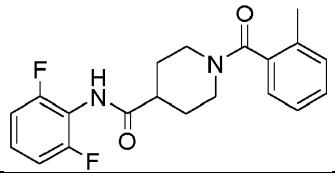
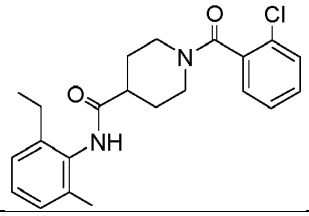
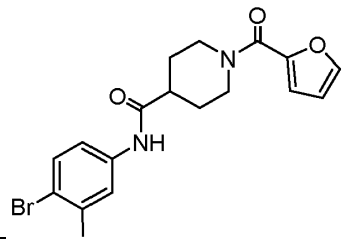
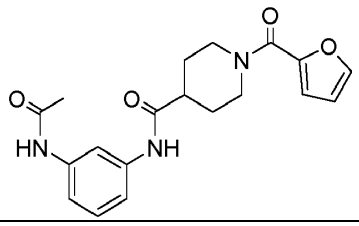
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
C1		8,0715	5,2447 - 12,4220
C2		8,8447	1,2114 - 64,5776
C3		22,4495	12,1694 - 41,4138

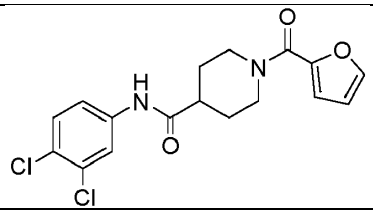
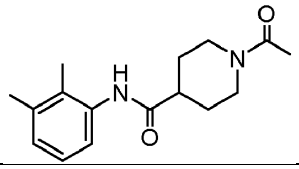
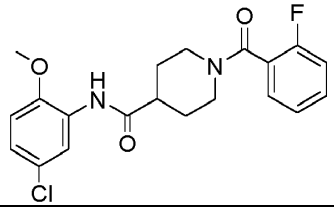
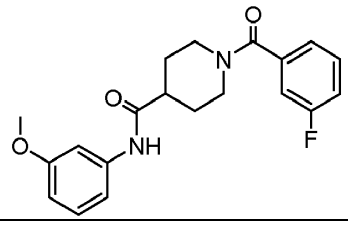
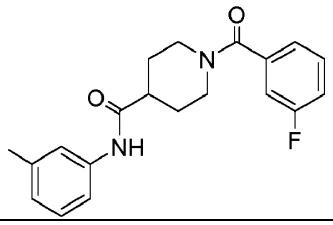
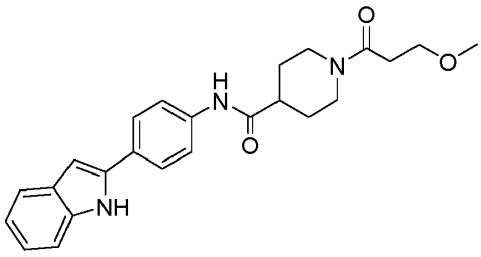
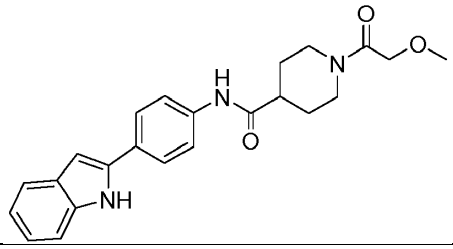
C4		26,2751	21,3924 - 32,2722
C5		30,0778	23,7388 - 38,1095
C6		38,1136	30,4330 - 47,7326
C7		> 46,0135	INDEFINIDO
C8		> 67,5676	54,1895 - 101,0997
C9		> 76,6599	INDEFINIDO
C10		>42,9054	INDEFINIDO

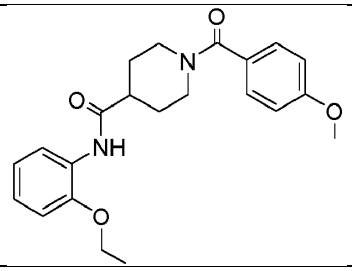
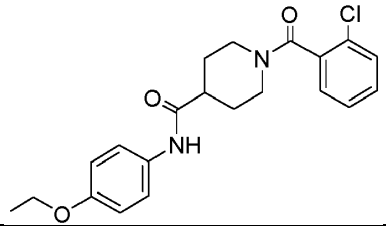
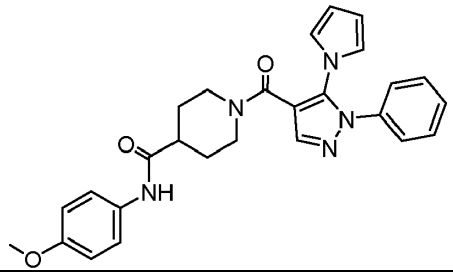
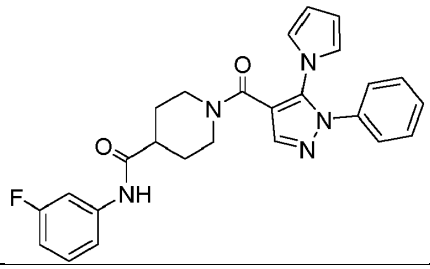
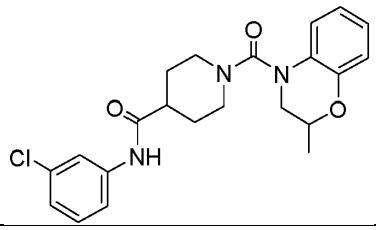
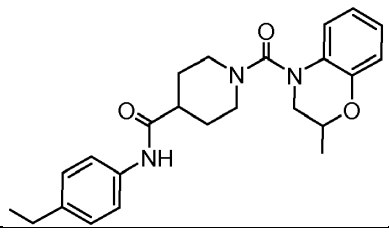
C11		>48,7162	INDEFINIDO
C12		>65,8503	INDEFINIDO
C13		>66,2766	INDEFINIDO
C14		>67,5676	69,5329 - 155,4592
C15		>67,5676	0,6644 - 1093,7411
C16		>67,5676	51,6302 - 88,5578
C17		>67,5676	1,8472 - 5440,4188

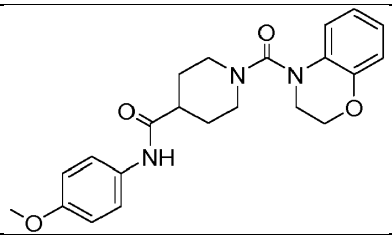
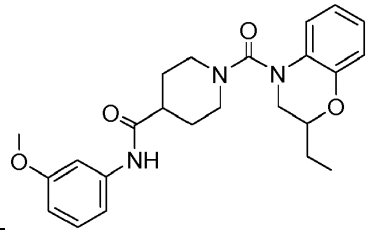
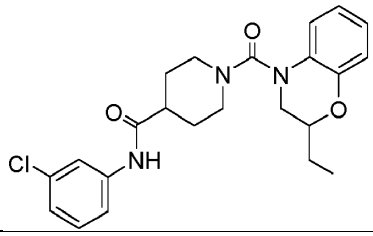
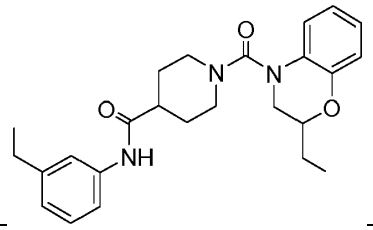
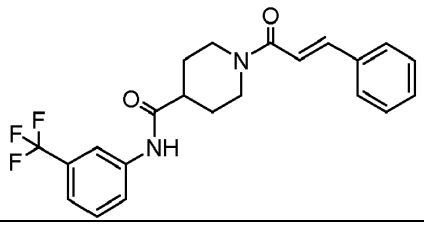
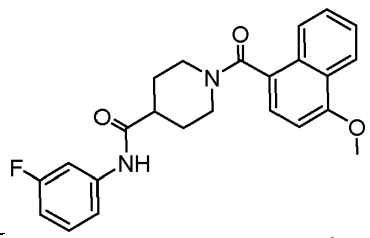
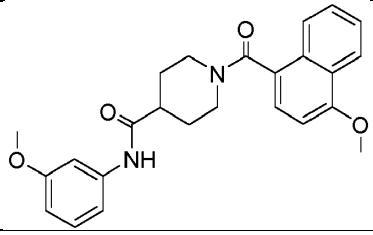
C18		>67,5676	INDEFINIDO
C19		>67,5676	INDEFINIDO
C20		>67,5676	0,4257 - 6756,7568
C21		>67,5676	INDEFINIDO
C22		>67,5676	14,0272 - 32,8926
C23		>67,5676	0,0000 - 6756,7568
C24		>67,5676	0,0080 - 6756,7568
C25		>67,5676	9,7936 - 46,2566

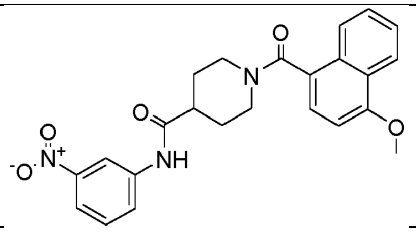
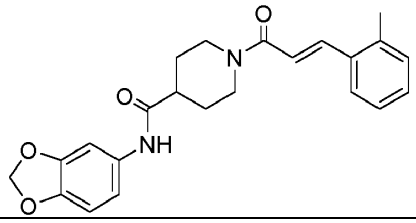
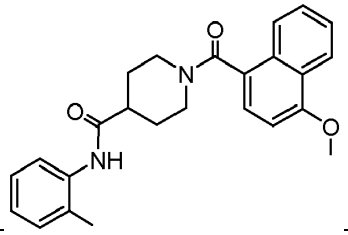
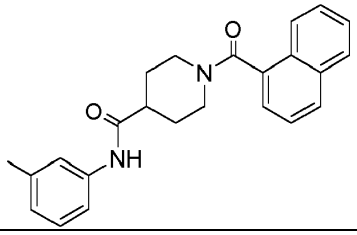
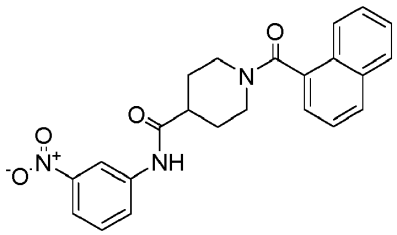
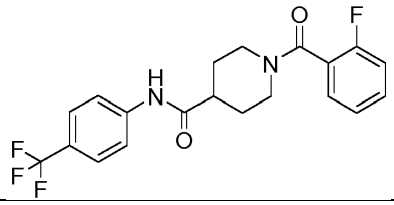
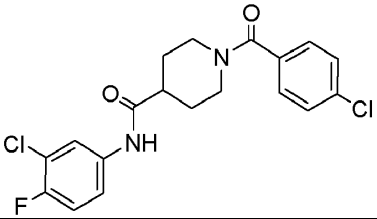
C26		>67,5676	74,2528 - 121,5992
C27		>67,5676	INDEFINIDO
C28		>67,5676	INDEFINIDO
C29		>67,5676	74,7494 - 196,2412
C30		>67,5676	0,4851 - 3788,9836
C31		>67,5676	INDEFINIDO
C32		>67,5676	66,1810 - 704,1597

C33		>67,5676	INDEFINIDO
C34		>67,5676	INDEFINIDO
C35		>67,5676	INDEFINIDO
C36		>67,5676	INDEFINIDO
C37		>67,5676	INDEFINIDO
C38		>67,5676	INDEFINIDO
C39		>67,5676	INDEFINIDO

C40		>67,5676	17,0228 - 30,6092
C41		>67,5676	INDEFINIDO
C42		>67,5676	0,0000 - 6756,7568
C43		>67,5676	INDEFINIDO
C44		>67,5676	2,5861 - 2510,5638
C45		>67,5676	INDEFINIDO
C46		>67,5676	INDEFINIDO

C47		>67,5676	INDEFINIDO
C48		>67,5676	INDEFINIDO
C49		>67,5676	113,4793 - 611,2645
C50		>67,5676	INDEFINIDO
C51		>67,5676	INDEFINIDO
C52		>67,5676	INDEFINIDO

C53		>67,5676	INDEFINIDO
C54		>67,5676	76,4138 - 1569,8824
C55		>67,5676	61,1166 - 112,7074
C56		>67,5676	INDEFINIDO
C57		>67,5676	59,9594 - 134,2790
C58		>67,5676	9,8483 - 33,1861
C59		>67,5676	INDEFINIDO

C60		>67,5676	34,2675 - 124,7857
C61		>67,5676	INDEFINIDO
C62		>67,5676	6,8076 - 11,4162
C63		>67,5676	79,8085 - 111,0447
C64		>67,5676	INDEFINIDO
C65		>68,1088	6810,8844 - 6810,8844
C66		>75,5714	INDEFINIDO

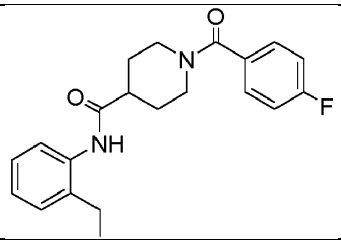
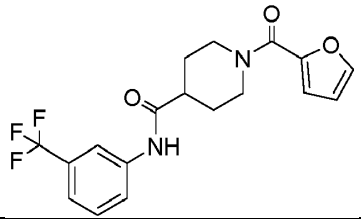
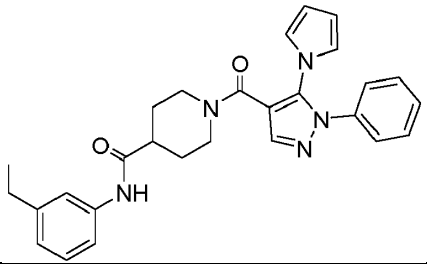
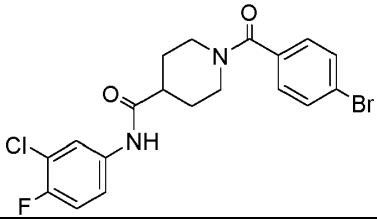
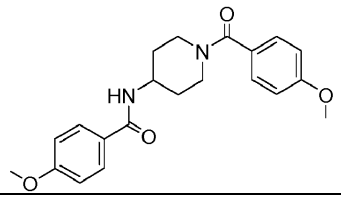
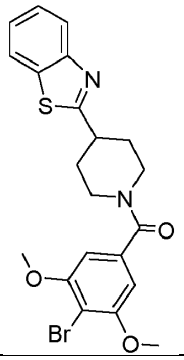
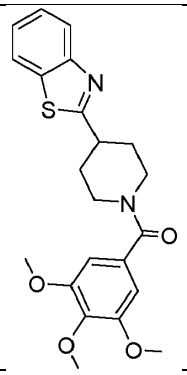
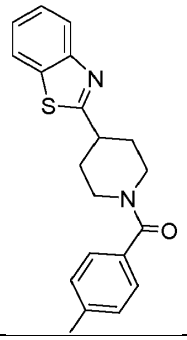
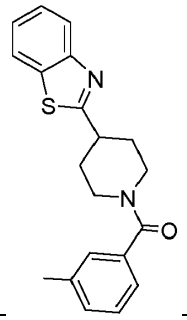
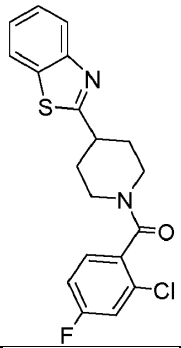
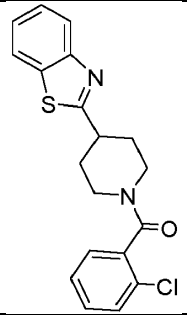
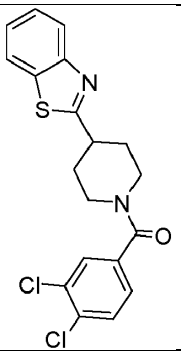
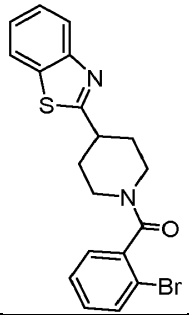
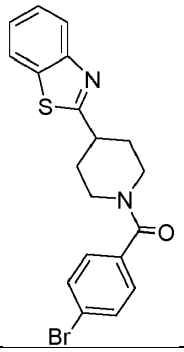
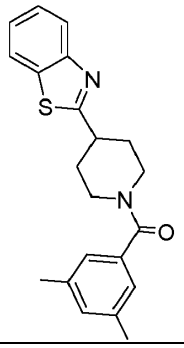
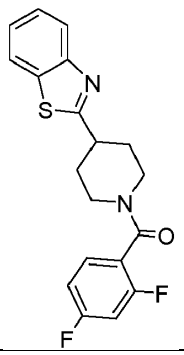
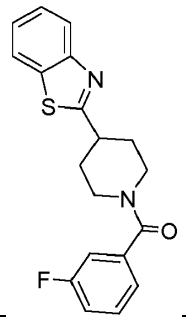
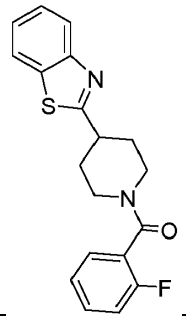
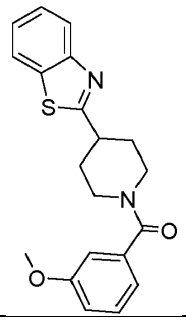
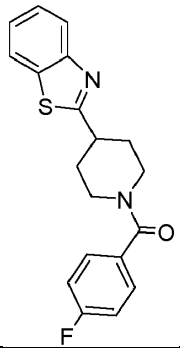
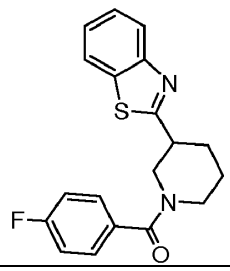
C67		>75,6463	INDEFINIDO
C68		>75,7075	INDEFINIDO
C69		>81,4252	INDEFINIDO
C70		>83,8163	INDEFINIDO
C71		>92,2449	INDEFINIDO

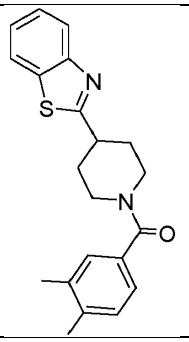
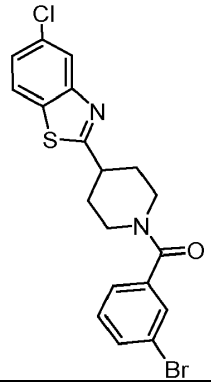
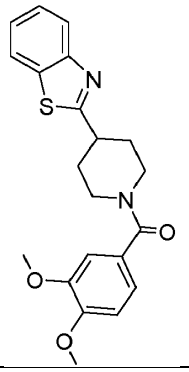
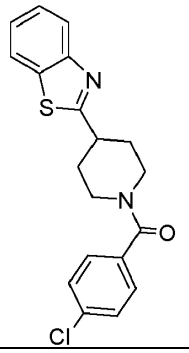
TABLA 5.

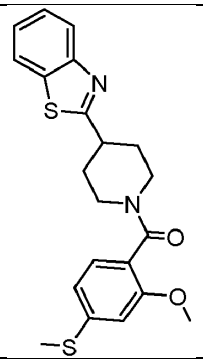
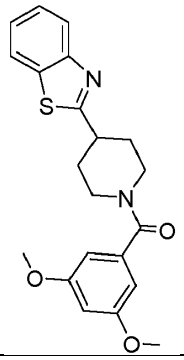
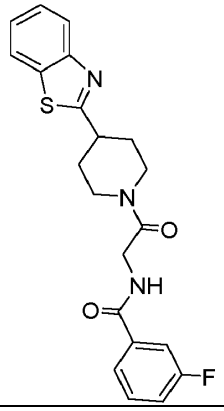
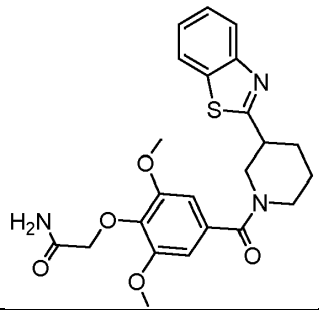
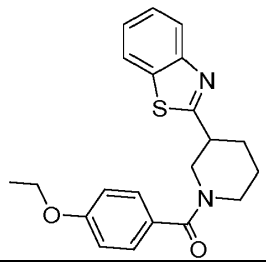
N.º	Estructura	CI_{50} de TR-FRET (μM)	CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)
D1		2,3063	1,3986 - 3,8032

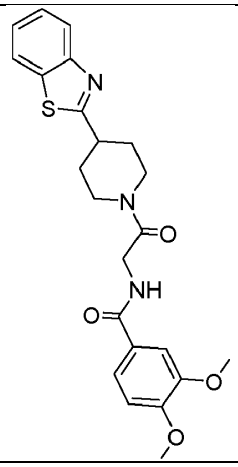
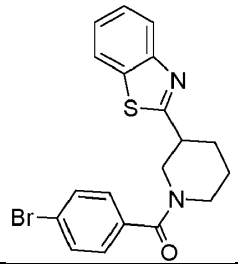
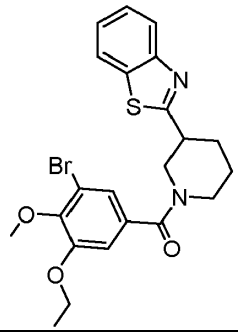
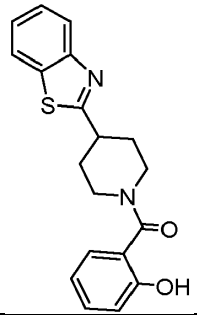
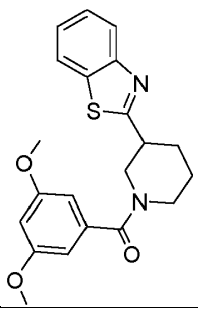
D2		8,5313	1,1836 - 61,4939
D3		14,7235	10,2741 - 21,0997
D4		17,9672	14,0825 - 22,9236
D5		18,1837	15,6458 - 21,1334
D6		18,5332	13,7047 - 25,0628

D7		19,472	15,8174 - 23,9711
D8		19,7994	14,5061 - 27,0243
D9		21,8462	19,3209 - 24,7016
D10		25,3616	15,4650 - 41,5914
D11		30,6017	26,0947 - 35,8872

D12		31,3749	25,1248 - 39,1799
D13		45,3389	36,3075 - 56,6167
D14		66,3995	53,0325 - 83,1357
D15		>46,1824	INDEFINIDO
D16		>48,7162	30,9817 - 403,5800

D17		>53,9116	INDEFINIDO
D18		>60,8299	INDEFINIDO
D19		>62,9048	INDEFINIDO
D20		>67,2789	INDEFINIDO

D21		>67,5676	INDEFINIDO
D22		>67,5676	56,4833 - 109,8071
D23		>67,5676	33,6639 - 939,2716
D24		>67,5676	91,2059 - 306,4395
D25		>67,5676	INDEFINIDO

D26		>67,5676	INDEFINIDO
D27		>67,5676	INDEFINIDO
D28		>67,5676	INDEFINIDO
D29		>67,5676	61,2358 - 113,0293
D30		>67,5676	0,0000 - 6756,7568

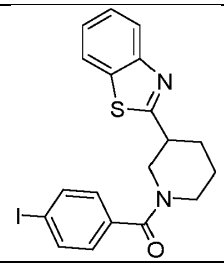
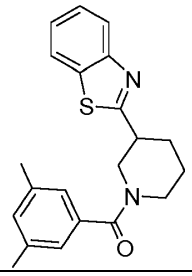
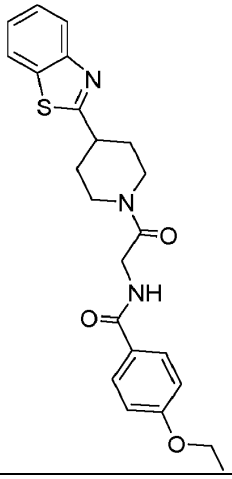
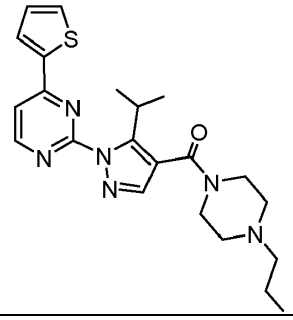
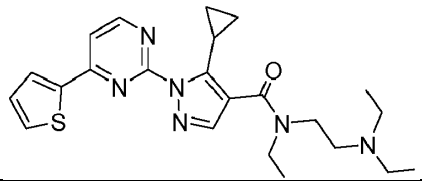
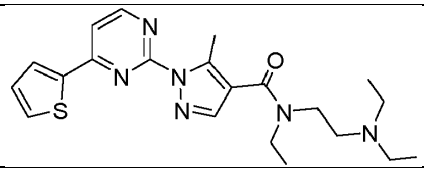
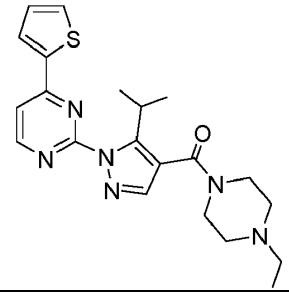
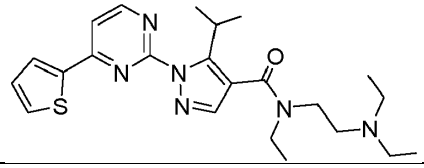
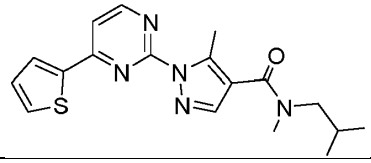
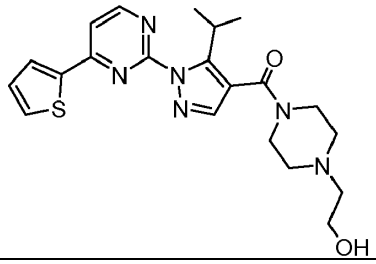
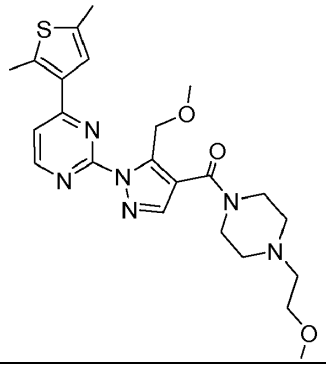
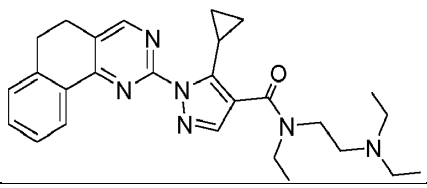
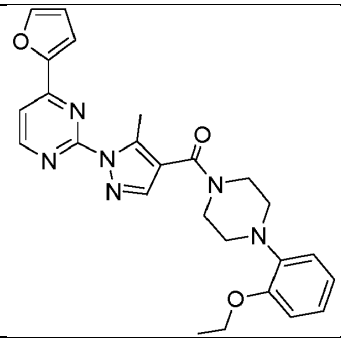
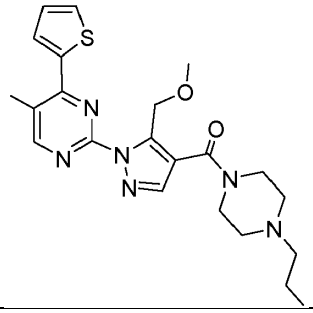
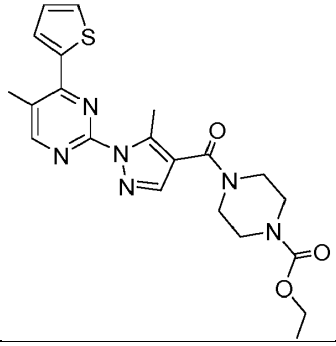
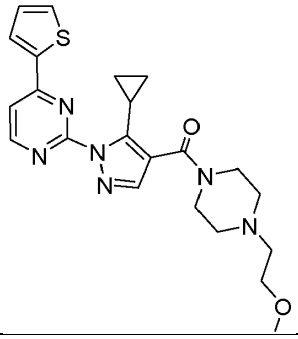
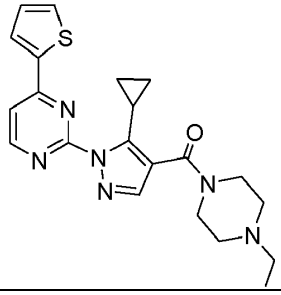
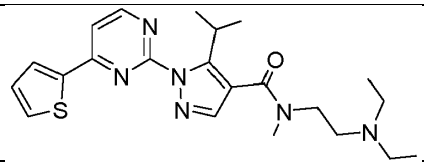
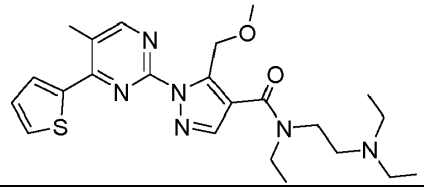
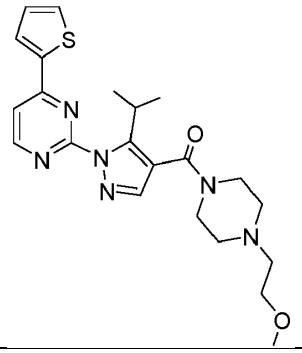
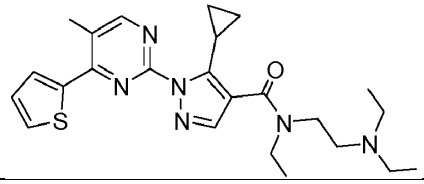
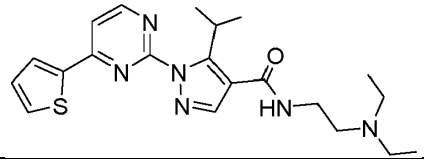
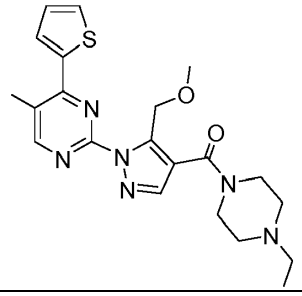
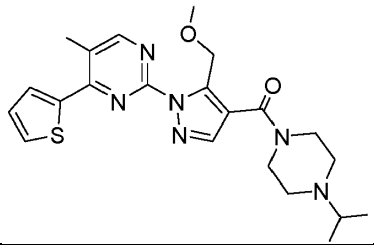
D31		>67,5676	1,7843 - 6756,7568
D32		>67,5676	INDEFINIDO
D33		>67,5676	INDEFINIDO

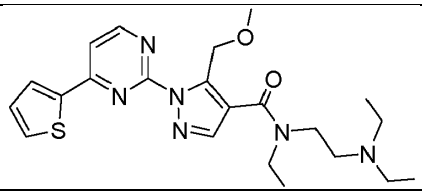
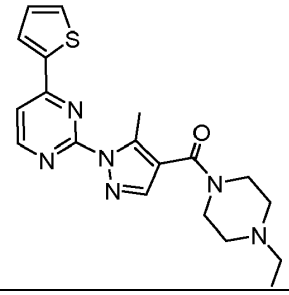
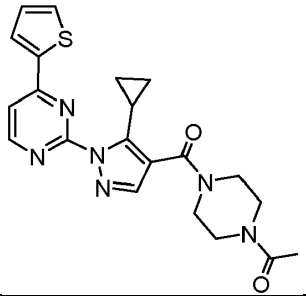
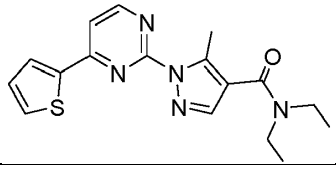
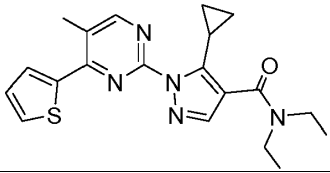
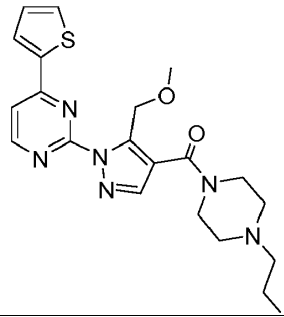
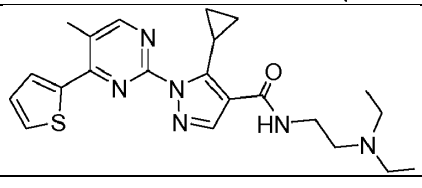
TABLA 6.

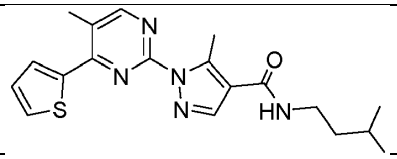
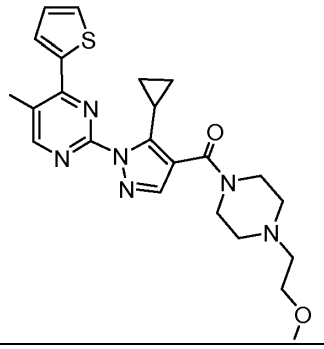
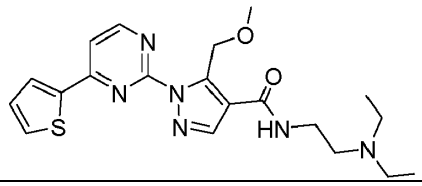
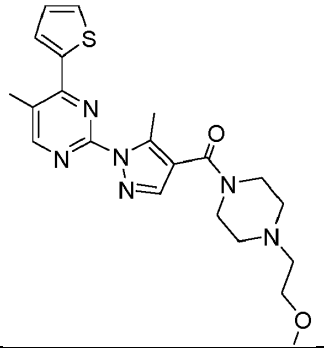
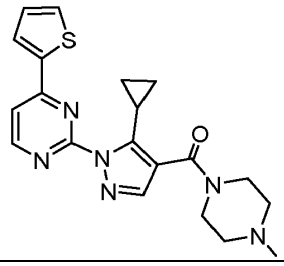
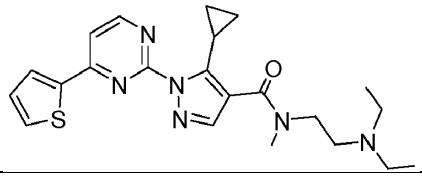
N.º	**Estructura**	**CI_{50} de TR-FRET (μM)**	**CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)**
E1		1,0653	0,4774 - 2,3771
E2		4,5337	2,2375 - 9,1861

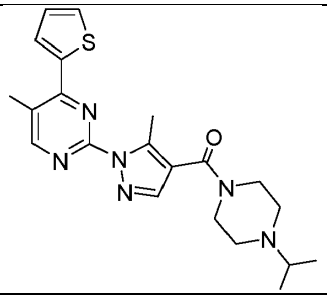
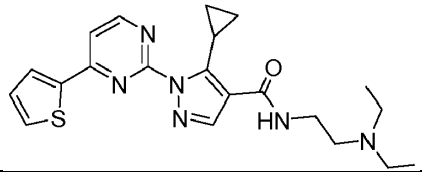
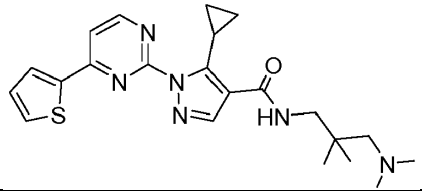
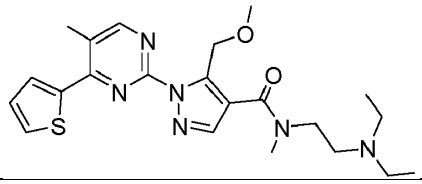
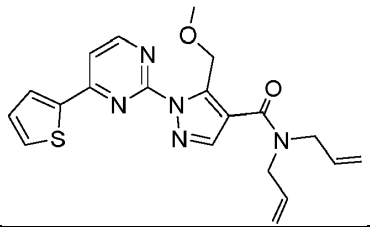
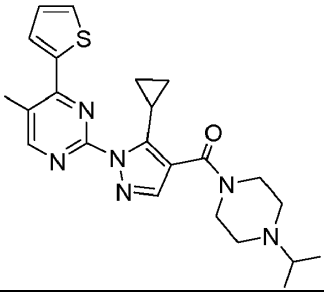
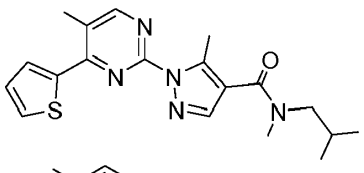
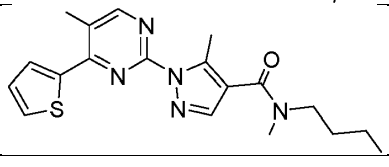
E3		7,7689	4,6765 - 12,9062
E4		13,1162	5,5361 - 31,0755
E5		17,4271	3,8318 - 79,2579
E6		18,8305	14,3288 - 24,7465
E7		21,273	4,6780 - 96,7381
E8		22,7768	17,6763 - 29,3491
E9		23,0707	19,4045 - 27,4296

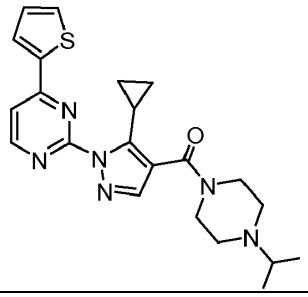
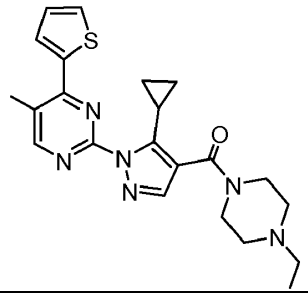
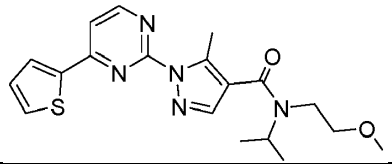
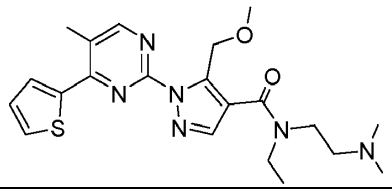
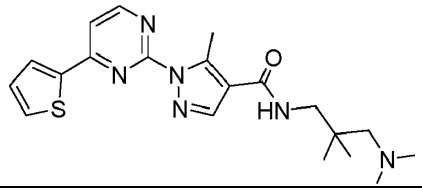
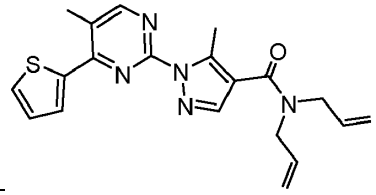
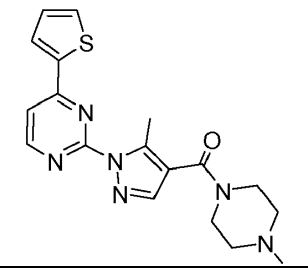
E10		25,0224	9,0115 - 69,4804
E11		26,0468	8,1940 - 82,7967
E12		28,2862	21,0872 - 37,9429
E13		28,7927	24,2634 - 34,1674
E14		29,854	21,5289 - 41,3984

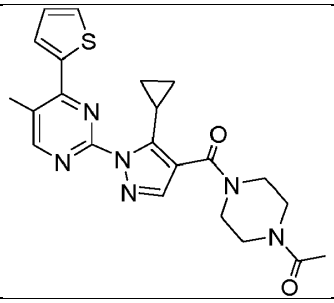
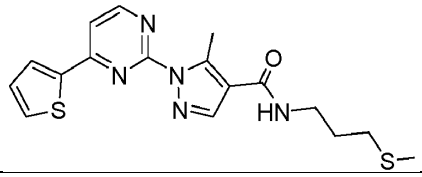
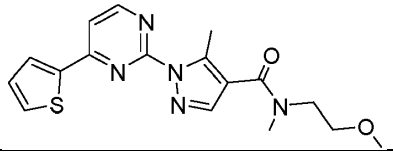
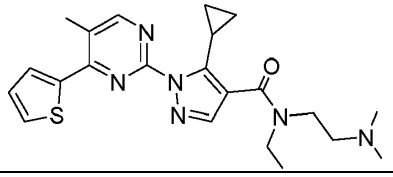
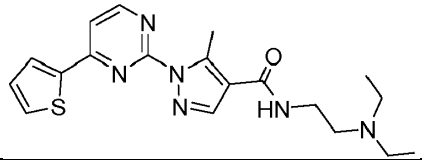
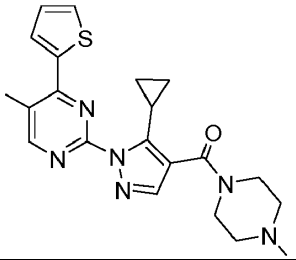
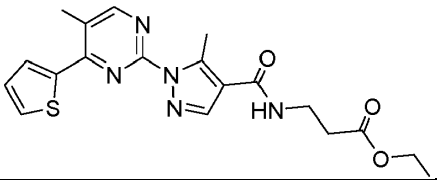
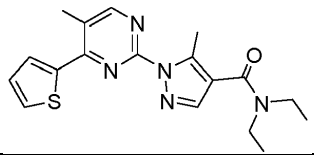
E15		32,1313	25,0716 - 41,1789
E16		33,3324	7,3784 - 150,5813
E17		34,4048	28,3248 - 41,7901
E18		38,0948	30,5464 - 47,5084
E19		42,0748	36,5451 - 48,4413
E20		48,1668	41,1592 - 56,3675
E21		49,1794	38,5317 - 62,7695

E22		54,8584	42,7705 - 70,3627
E23		57,8625	39,7999 - 84,1224
E24		61,6275	46,5043 - 81,6688
E25		63,0304	40,6818 - 97,6563
E26		65,2492	58,0917 - 73,2885
E27		>16,6667	INDEFINIDO
E28		>37,3649	INDEFINIDO

E29		>67,5676	INDEFINIDO
E30		>67,5676	0,2863 - 6756,7568
E31		>67,5676	3,1493 - 330,6271
E32		>67,5676	INDEFINIDO
E33		>67,5676	57,9497 - 187,1727
E34		>67,5676	INDEFINIDO

E35		>67,5676	61,9155 - 119,2880
E36		>67,5676	INDEFINIDO
E37		>67,5676	71,0726 - 164,5650
E38		>67,5676	70,2336 - 197,2314
E39		>67,5676	55,0041 - 118,2456
E40		>67,5676	INDEFINIDO
E41		>67,5676	0,9635 - 3503,9712
E42		>67,5676	17,6210 - 28,4331

E43		>67,5676	81,5867 - 140,7985
E44		>67,5676	61,8060 - 214,2171
E45		>67,5676	74,0386 - 90,0536
E46		>67,5676	INDEFINIDO
E47		>67,5676	66,4215 - 213,9161
E48		>67,5676	INDEFINIDO
E49		>67,5676	73,7759 - 202,1264

E50		>67,5676	INDEFINIDO
E51		>67,5676	INDEFINIDO
E52		>67,5676	INDEFINIDO
E53		>67,5676	0,4342 - 6756,7568
E54		>67,5676	0,9527 - 3618,8827
E55		>67,5676	INDEFINIDO
E56		>67,5676	INDEFINIDO
E57		>67,5676	62,1999 - 144,5630

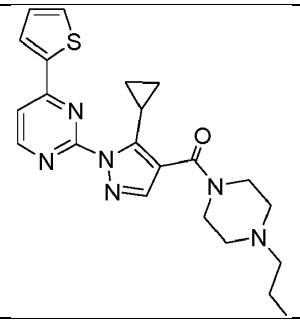
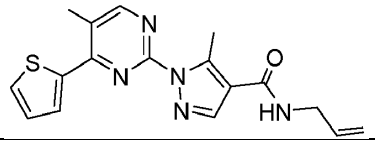
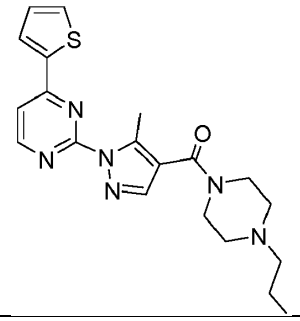
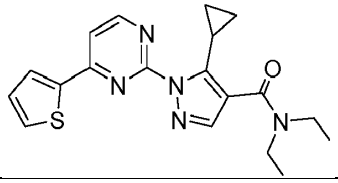
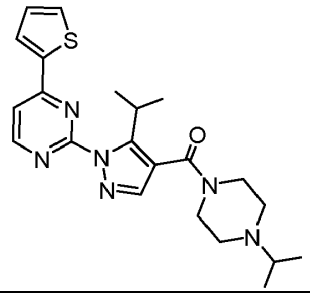
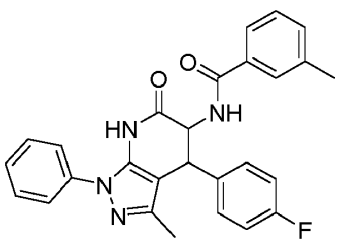
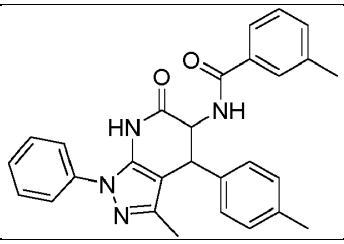
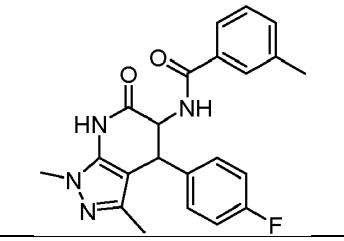
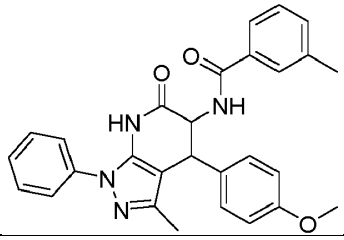
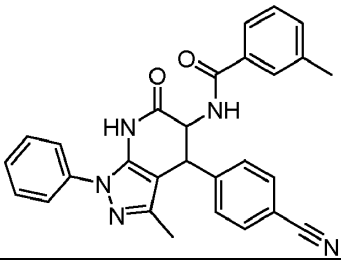
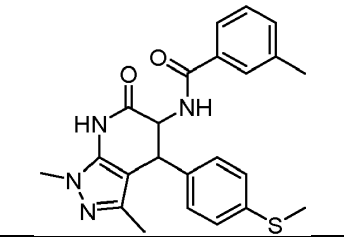
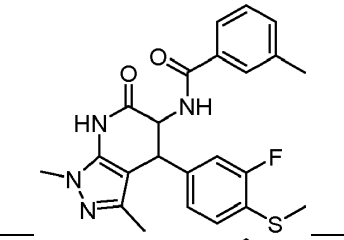
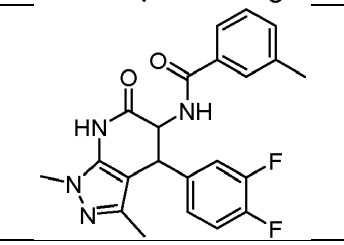
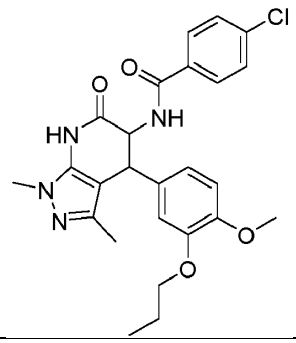
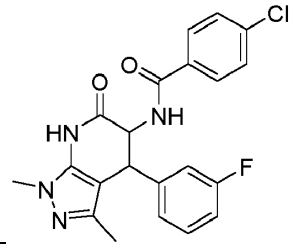
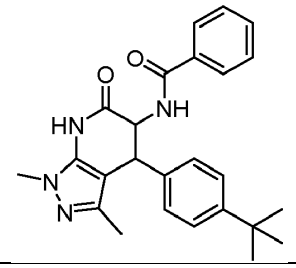
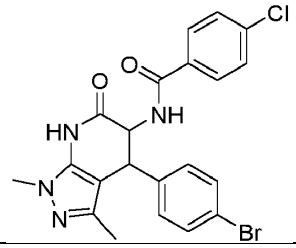
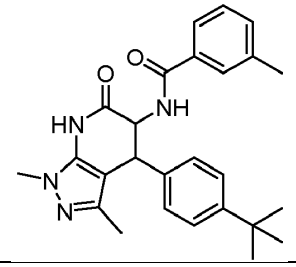
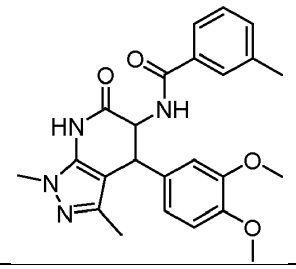
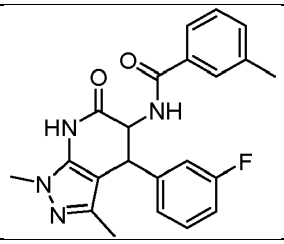
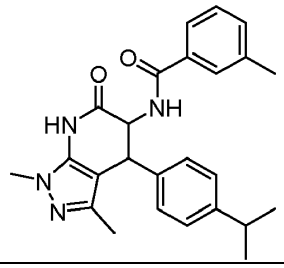
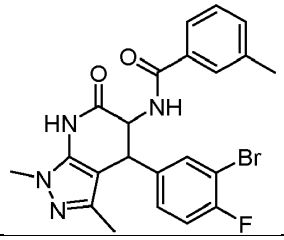
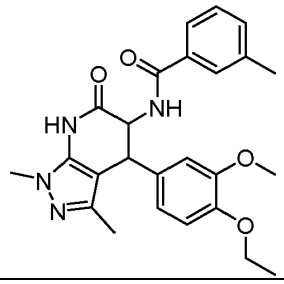
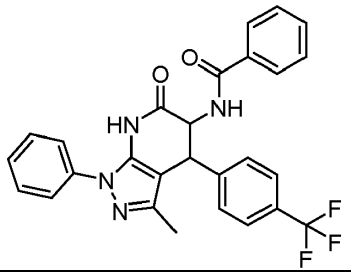
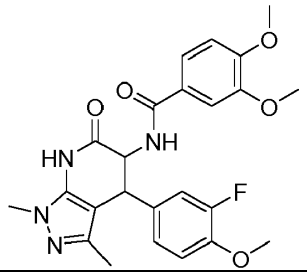
E58		>67,5676	0,6383 - 6756,7568
E59		>67,5676	INDEFINIDO
E60		>68,0272	INDEFINIDO
E61		>71,5782	INDEFINIDO
E62		>77,0177	INDEFINIDO

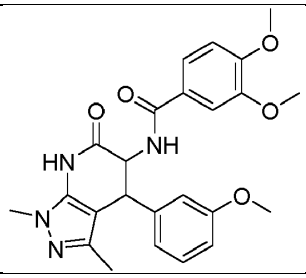
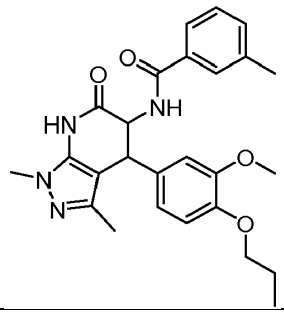
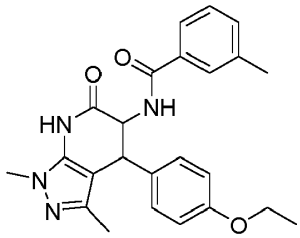
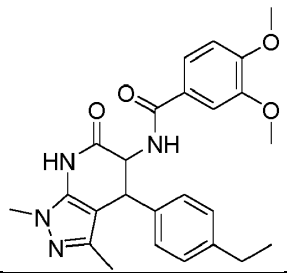
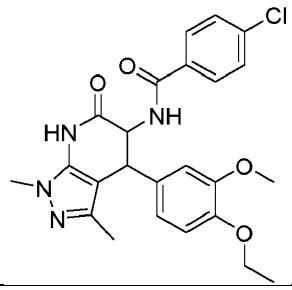
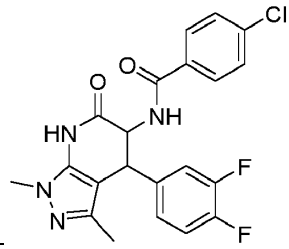
TABLA 7.

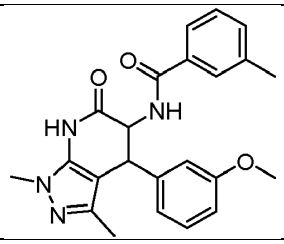
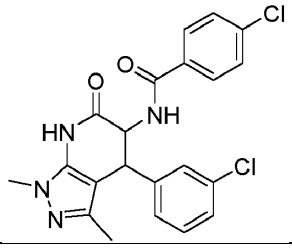
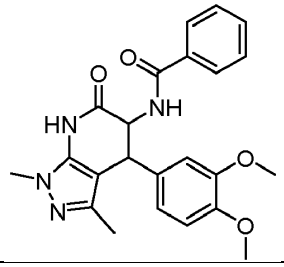
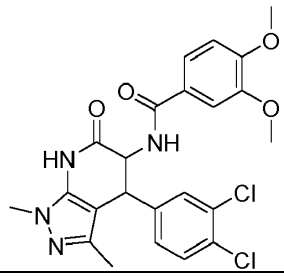
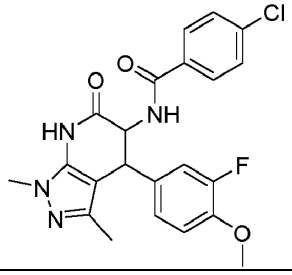
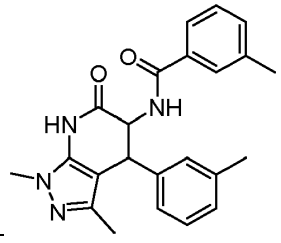
N.º	**Estructura**	**CI_{50} de TR-FRET (μM)**	**CI_{50} de IC del 95 % de TR-FRET (μM)**
F1		1,935	1,2224 - 3,0628

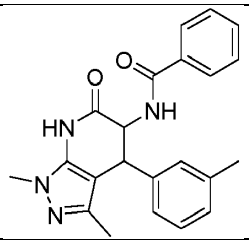
F2		3,7094	2,2125 - 6,2189
F3		21,9998	12,2172 - 39,6155
F4		25,9143	22,7434 - 29,5273
F5		35,1027	29,1240 - 42,3088
F6		39,4957	34,6503 - 45,0188
F7		41,5262	28,5214 - 60,4608
F8		>46,7347	INDEFINIDO

F9		>67,5676	INDEFINIDO
F10		>67,5676	INDEFINIDO
F11		>67,5676	INDEFINIDO
F12		>67,5676	60,1678 - 628,0859
F13		>67,5676	131,4340 - 6756,7568
F14		>67,5676	28,7806 - 6756,7568

F15		>67,5676	14,3310 - 32,3865
F16		>67,5676	0,8312 - 1857,2411
F17		>67,5676	6,5651 - 17,7109
F18		>67,5676	INDEFINIDO
F19		>67,5676	69,0184 - 607,5412
F20		>67,5676	INDEFINIDO

F21		>67,5676	INDEFINIDO
F22		>67,5676	INDEFINIDO
+F23		>67,5676	102,6561 - 767,4137
F24		>67,5676	INDEFINIDO
F25		>67,5676	INDEFINIDO
F26		>67,5676	INDEFINIDO

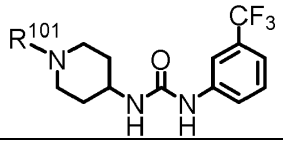
F27		>67,5676	INDEFINIDO
F28		>67,5676	INDEFINIDO
F29		>67,5676	INDEFINIDO
F30		>67,5676	7,0436 - 6756,7568
F31		>67,5676	128,9511 - 527,8405
F32		>67,5676	57,0659 - 123,3180

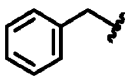
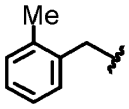
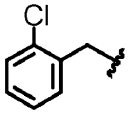
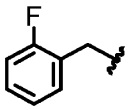
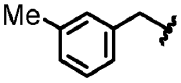
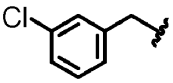
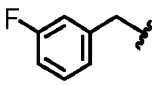
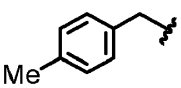
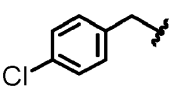
F33		>80,2721	INDEFINIDO

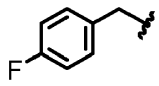
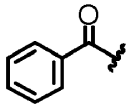
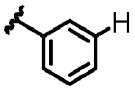
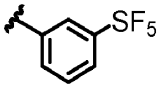
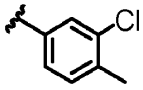
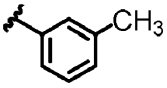
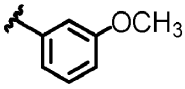
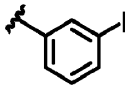
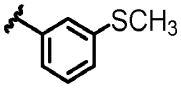
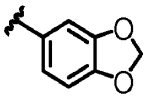
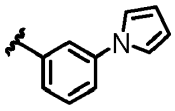
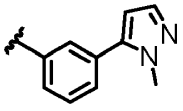
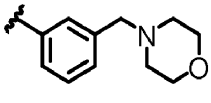
11. Optimización de la unión a los bolsillos de Ile y bisagra del sitio diana

Todos los análogos no disponibles comercialmente se prepararon mediante los métodos descritos en el presente documento. Los valores de CI_{50} (proporcionados en μM) se determinaron usando el ensayo de TR-FRET descrito anteriormente en el presente documento. El intervalo de confianza del 95 % (indicado como "IC" en las tablas) para la CI_{50} se calculó como se describe en el presente documento. La solubilidad promedio (proporcionada en μM) se determinó como se describe en el presente documento. La permeabilidad de membrana (proporcionada en $x10^{-6}$ cm/s) se determinó usando el ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela ("Pampa") como se describe en el presente documento.

TABLA 8.



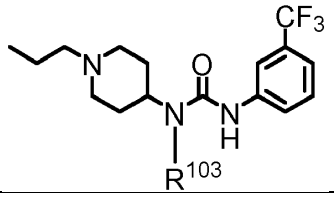
N.º	R^{101}	CI_{50} (μM) (TR-FRET)	IC del 95 % (μM) (TR-FRET)	Sol. prom. (μM)	Pampa ($\times10^{-6}$ cm/s)
1		5,5	3,3 - 9,2	32±1,6	670±100
2		3,3	2,1 - 5,4	44±3,4	1200±35
3		>77	N/A	0,3±0,2	830±1
4		>49	N/A	44±1,4	1500±1
5		6,8	1,1 - 41	35±8	>2200
6		55	48 - 64	0,7±0,6	1700±1
7		22	14 - 34	50±2,7	>2200
8		17	9,1 - 30	14±0,7	>2200
9		33	13-85	0,8±0,4	1300±43

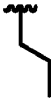
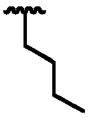
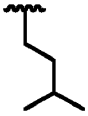
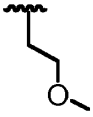
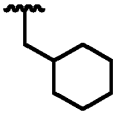
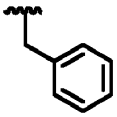
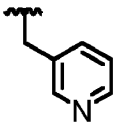
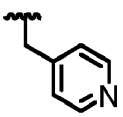
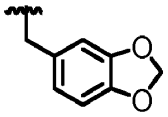
10		13	11 - 15	19±1,2	>2200
11		>98	N/A	2,8±0,8	910±290
12		>67	N/A	68±3,4	1400±250
13		16	8,0-34	ND	ND
22		36	24 - 53	2,4±0,1	>2200
14		>67	N/A	ND	ND
15		>67	N/A	ND	ND
16		>67	N/A	ND	ND
17		>64	N/A	ND	ND
18		>100	N/A	ND	ND
19		>71	N/A	1,0±0,6	930±190
20		>64	N/A	78±5,5	>2200
21		>68	N/A	75±0,6	220±120

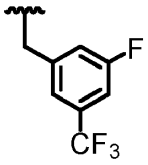
12. Optimización del resto urea

Todos los análogos no disponibles comercialmente se prepararon mediante los métodos descritos en el presente documento. Los valores de CI_{50} (proporcionados en μM) se determinaron usando el ensayo de TR-FRET descrito anteriormente en el presente documento. El intervalo de confianza del 95 % (indicado como “IC” en las tablas) para la CI_{50} se calculó como se describe en el presente documento. La solubilidad promedio (proporcionada en μM) se determinó como se describe en el presente documento. La permeabilidad de membrana (proporcionada en $x10^{-6}$ cm/s) se determinó usando el ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela (“Pampa”) como se describe en el presente documento.

TABLA 9.



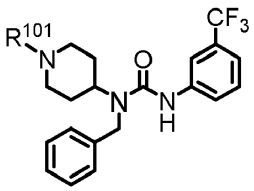
N.º	R^{103}	CI_{50} (μM) (TR-FRET)	IC del 95 % (μM) (TR-FRET)	Sol. prom (μM)	Pampa ($\times 10^{-6}$ cm/s)
1		11	7,5 - 15	61±3,1	1600±170
2		1,0	0,72 - 1,5	70±2,3	>2200
3		4,8	3,4 - 6,6	96±9,7	1900±200
4		1,7	1,3 - 2,2	61±3,7	1500±5,4
5		> 59	N/A	64±7,6	1600±1
6		0,88	0,51 - 1,5	90±12	>2200
7		0,80	0,64 - 1,0	69±1,4	>2200
8		0,98	0,79-1,2	39±2,9	1800±1
9		0,80	0,47 - 1,4	<0,1	1300±79
10		3,2	2,2 - 4,7	85±2,7	700±73
11		1,3	0,98 - 1,6	66±4,2	>2200

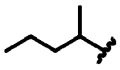
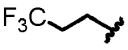
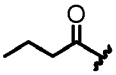
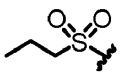
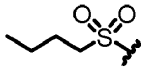
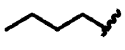
12		0,48	0,2 - 0,83	37±2,4	>2200

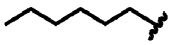
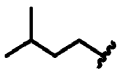
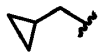
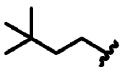
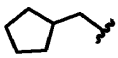
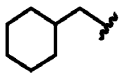
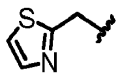
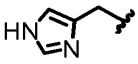
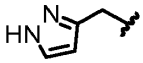
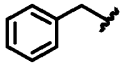
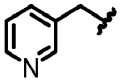
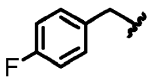
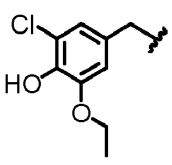
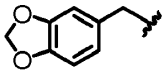
13. Optimización adicional de la unión al bolsillo de Ile del sitio diana

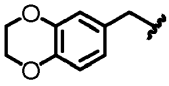
Todos los análogos no disponibles comercialmente se prepararon mediante los métodos descritos en el presente documento. Los valores de CI_{50} (proporcionados en μM) se determinaron usando el ensayo de TR-FRET descrito en el presente documento. El intervalo de confianza del 95 % (indicado como "IC" en las tablas) para la CI_{50} se calculó como se describe en el presente documento. La solubilidad promedio (proporcionada en μM) se determinó como se describe en el presente documento. La permeabilidad de membrana (proporcionada en $x10^{-6}$ cm/s) se determinó usando el ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela ("Pampa") como se describe en el presente documento.

TABLA 10.



N.º	R^{101}	CI_{50} (μM) (TR-FRET)	IC del 95 % (μM) (TR-FRET)	Sol. prom. (μM)	Pampa ($x10^{-6}$ cm/s)
1		>63	N/A	71±0,9	>2200
2		0,053	0,041-0,068	57±1,4	1400±39
3		?65	N/A	2,3±1,5	440,±1
5		26	19,37	<0,1	>2200
6		0,76	0,55-1,0	0,5±0,6	<1
7		0,84	0,46-1,5	1,0±0,1	<1
8		0,98	0,79-1,2	39±2,9	1800±1
9		0,11	0,066-0,19	70±1,4	>2200
10		0,81	0,64-1,0	58±1,4	1400±540

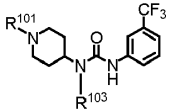
11		1,3	1,1-1,7	ND	ND
12		0,14	0,098	60±0,7	>2200
13		0,13	0,10-0,16	75±1,8	>2200
14		>73	N/A	ND	ND
15		1,1	1,0-1,2	ND	ND
16		0,18	0,14-0,22	5,8±0,6	>2200
17		0,45	0,38-0,53	48±0,3	990±110
18		0,67	0,57-0,78	1,2±0,1	<1
19		>70	N/A	6,3±1,4	310±540
20		4,0	2,7-5,8	110±2,4	50±1,2
21		2,0	1,1-3,5	54±3,2	>2200
22		1,9	1,3-2,7	11±0,3	300±460
23		12	8,2-16	30±1,1	>2200
24		9,2	7,3-12	0,9±0,1	>2200
25		>67	N/A	0,4±0,1	110±190
26		7,0	4,0-12	<0,1	>2200

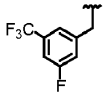
27		7,3	4,8-11	1,0±1,3	>2200

14. Optimización de la unión al sitio diana

Todos los análogos no disponibles comercialmente se prepararon mediante los métodos descritos en el presente documento. Los valores de CI_{50} (proporcionados en μM) se determinaron usando el ensayo de TR-FRET descrito anteriormente en el presente documento. El intervalo de confianza del 95 % (indicado como “IC” en las tablas) para la CI_{50} se calculó como se describe en el presente documento. La solubilidad promedio (proporcionada en μM) se determinó como se describe en el presente documento. La permeabilidad de membrana (proporcionada en $x10^{-6}$ cm/s) se determinó usando el ensayo de permeabilidad de membrana artificial paralela (“Pampa”) como se describe en el presente documento.

Tabla 11.



N.º	R^{101}	R^{103}	CI_{50} (μM) (TR-FRET)	IC del 95 % (μM) (TR-FRET)	Kd (μM) (ITC)	CE_{50} (μM) (pulso-persecución)	Citotox. (μM) (fibroblastos normales)	Sol. prom. (μM)	Pampa ($\times 10^{-6}$ cm/s)	Microsomas de ratón T(1/2) (0,8 μM)	CLint (ml/min/kg)
1			0,053	0,041 - 0,068	0,14	0,079	>23	57±1,4	1400±39	0,33	164,95
2			0,11	0,066-0,19	0,70	0,140	>28	70±1,4	>2200	0,10	591,20
3			0,19	0,14-0,26	ND	0,11	>23	71±4,4	>2200	0,25	220,43
4			0,260	0,17-0,40	ND	0,37	>23	75±3,1	>2200	0,19	277,46
5			0,48	0,28 - 0,83	ND	0,18	>22	37±2,4	>2200	0,27	199,42
6			0,80	0,64 -1,0	0,70	0,57	>21	69±1,4	>2200	0,14	394,72
7			0,80	0,47 - 1,4	ND	1,7	>39	<0,1	1300±79	0,38	143,21
8			0,98	0,79 - 1,2	0,86	0,40	>18	39±2,9	1800±1	0,17	318,46
9			3,2	2,2 - 4,7	ND	0,49	>23	66±4,2	>2200	0,09	629,68
10			5,5	3,3 - 9,2	ND	4,20	>24	32±1,6	670±100	0,47	113,96

15. Inhibición selectiva de la nedilación de culina en células cancerosas

Como se muestra en la figura 11A y la figura 11B, los compuestos A7 y A18 inhiben selectivamente la nedilación de culina en células cancerosas HCC95.

16. A7 inhibe selectivamente DCN1

Como se muestra en la figura 12A y la figura 12B, A7 inhibe selectivamente DCN1 2 veces con respecto a DCN2, 250 veces con respecto a DCN3 y más de 300 veces con respecto a cada uno de DCN4 y DCN5.

17. A15 y A83 afectan a la maduración de endosomas

Como se muestra en las figuras 13A-C, los compuestos A15 (10 μM en las células) y A83 (3 μM en las células) afectan a la maduración de endosomas (13B) en comparación con DMSO (13A), y un control negativo (13C).

18. Microscopía electrónica

Como se muestra en las figuras 14A-D, imágenes de microscopía electrónica de células U-2 OS tratadas con DMSO (14A), compuestos A15 (14B), A7 (14C) y A3 (14D) demostraron la presencia de grandes estructuras vacuolares.

19. Selectividad inespecífica

La selectividad inespecífica de A7 y A18 se ilustra en la figura 15.

20. Los DCNi bloquean el crecimiento independiente de anclaje en células HCC95

La capacidad de los DCNi para inhibir el crecimiento independiente de anclaje en células HCC95 se ilustra en la figura 16A y la figura 16B.

21. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos *in vivo* de A7

Los parámetros farmacocinéticos de A7 se ilustran en las figuras 17A-D.

22. Acumulación testicular de A7

Se realizó un experimento preliminar para evaluar la acumulación testicular de A7 (tabla 12). Basándose en estos datos, la semivida de A7 fue de 4-5 horas y la concentración sérica máxima fue de 1,5-3 μM.

TABLA 12.

	Dosis individual (0 h)		Dosis repetida (0 y 7,5 h)	
Tiempo (h)	Concentración en plasma (μM)	Concentración en testículos (μM)	Concentración en plasma (μM)	Concentración en testículos (μM)
1,0	3,7 ± 0,95	2,1± 0,74	-	-
8,5	-	-	4,8 ± 1,3	16,7 ± 3,1
24,4	0,47 ± 0,32	4,4 ± 3,3	0,62 ± 0,16	6,2 ± 5,3

Los resultados de un experimento de acumulación en testículos extendido se muestran en la tabla 13.

Tabla 13.

	50 mg/kg		100 mg/kg	
Tiempo	Concentración en plasma (μM)	Concentración en testículos (μM)	Concentración en plasma (μM)	Concentración en testículos (μM)
8,5 h	2,7 ± 0,72	11,7± 7,0	1,7 ± 0,7	16,1 ± 7,1
Día 3	2,7 ± 2,4	11,6 ± 3,4	2,4 ± 1,2	25,9 ± 11,1
Día 7	1,7 ± 1,2	8,25 ± 4,1	1,4 ± 0,6	31,2 ± 12,8

23. Estudio de espermatogénesis

Se realizó un estudio de espermatogénesis de siete días usando A7 (sonda nasogástrica oral, B.I.D.). Se evaluaron tres grupos (véanse la figura 18 y la tabla 14). Los resultados del estudio se muestran en la tabla 15.

TABLA 14.

Grupo	Peso (mg)
Vehículo	184,1 ± 1,1
50 mpk	146,3 ± 27,7
100 mpk	150,1 ± 18,9

TABLA 15.

ID	Recuento de esperma	Motilidad	Viabilidad (%)
Veh-1	Normal	Buena, hacia delante	>50
Veh-2	Normal	Buena, hacia delante	>50
Veh-3	Normal	Buena, hacia delante	>50
50 mpk-1	Bajo	Estacionaria	<20
50 mpk-2	Bajo	Estacionaria	0
50 mpk-3	Normal	Buena, errática	>50
100 mpk-1	Bajo	Sin movimiento	<10
100 mpk-2	Bajo	Errática	<5
100 mpk-3	Bajo	Limitada	<10

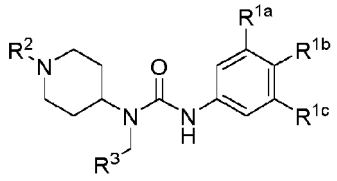
24. Actividad prospectiva *in vivo* en un modelo de xenografía de ratón

El siguiente ejemplo del efecto *in vivo* anticipado de los compuestos descritos es profético. A continuación se proporciona un ejemplo de un método de ensayo *in vivo* para evaluar la eficacia de los compuestos dados a conocer en un modelo animal de crecimiento tumoral.

Se establecieron tumores de xenoinjerto en primer lugar a partir de un cultivo de células SK-MEL-2 en el St. Jude Children's Research Hospital Xenograft Core. Después de que estos tumores se establezcan como un modelo de xenoinjerto de ratón, se mantienen rutinariamente en la variedad scid CB-17 (Taconic Farms, Germantown, NY). Los animales experimentales se preparan trasplantando pequeños trozos de tumores diseccionados de animales donantes a ratones receptores. Todos los estudios en animales se realizan de acuerdo con el Comité de uso y cuidado de animales del St. Jude Children's Research Hospital. Los tumores de xenoinjerto SK-MEL-2 se trasplantaron en ratones scid CB-17 macho el día -21. Los días -7 a -5, se implanta un catéter de vena yugular quirúrgicamente en cada ratón. Comenzando el día 1, los animales (8 para vehículo, 9 para tratamiento farmacológico) recibieron infusiones diarias de vehículo ([(2-hidroxipropil)-O-ciclodextrina al 10 %] disuelta en NA_2HPO_4/NaH_2PO_4 50 mM, pH 7,4) o 100 mg/kg de un compuesto dado a conocer durante 5 días consecutivos. Las infusiones se llevan a cabo colocando a los animales dentro de un sistema de infusión continua (Instech Laboratories, Plymouth Meeting, PA), y administrando el vehículo o la disolución de fármaco a través del catéter yugular a una velocidad de 4 μl/min con una bomba de jeringa SP230iw (WPI, Sarasota, FL). Otros vehículos adecuados los conoce un experto en la técnica, por ejemplo, Tween 80 al 10 % o metilcelulosa al 0,5 % en un tampón adecuado para la dosificación por infusión. El volumen total infundido en los animales generalmente no supera los 850 μl al día. Los tumores se miden continuamente durante y después de los períodos de infusión, 5 veces a la semana (días laborables). Los volúmenes tumorales se determinan basándose en la siguiente ecuación: $Tu_{vol} = (\delta_1/2\ \delta_2/2)^{1,5708}$, donde δ_1 y δ_2 son diámetros medidos con un calibre en ángulos rectos entre sí. El tamaño del tumor oscila normalmente entre 0,2 y 0,5 cm^3 en los momentos en que se iniciaron las infusiones.

Por ejemplo, se espera que los compuestos dados a conocer en las tablas 1-6 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, muestren al menos actividad parcial en este modelo de ratón.

Por ejemplo, se espera compuestos que tienen una estructura representada por una fórmula:



cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo, u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$; R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(C_1$-$C_6)$-CF_3, $-(C_1$-$C_6)$-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquilo), -(alquil C_1-C_3)-(bicicloalquenilo), $-(C_1$-$C_3)$-arilo, $-(C_1$-$C_3)$-heteroarilo, $-(C_1$-$C_3)$-(bicíclico) o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$; R^3 es alquilo C_1-C_8; alcoxialquilo C_1-C_8; -(alquil C_1-C_3)-(cicloalquilo C_3-C_8); o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1; Ar^1 es arilo o heteroarilo sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_2Cl$, $-NHSO_2CH=CH_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, muestren al menos actividad parcial en este modelo de ratón. Además, también se espera que los compuestos preparados usando los métodos de síntesis dados a conocer muestren tales efectos.

25. Ejemplos de composiciones farmacéuticas prospectivas

"Principio activo", como se usa a lo largo de estos ejemplos, se refiere a uno o más compuestos o productos dados a conocer de los métodos de fabricación dados a conocer como se describió anteriormente en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o polimorfo de los mismos. Los siguientes ejemplos de la formulación de los compuestos de la presente invención en comprimidos, suspensión, inyectables y pomadas son proféticos. Ejemplos típicos de recetas para la formulación de la divulgación son como se proporcionan a continuación.

Pueden aplicarse varias otras formas de dosificación en el presente documento, tales como una forma de cápsula de gelatina llena, emulsión/suspensión líquida, pomadas, supositorios o comprimido masticable que emplean los compuestos dados a conocer en cantidades de dosificación deseadas de acuerdo con la presente divulgación. Pueden usarse diversas técnicas convencionales para preparar formas de dosificación adecuadas para preparar las composiciones farmacéuticas proféticas, tales como las dadas a conocer en el presente documento y en textos de referencia convencionales, por ejemplo, las farmacopeas británicas y estadounidenses, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) y Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press).

a. Composición farmacéutica para administración oral

Puede prepararse un comprimido de la siguiente manera:

Componente	Cantidad
Principio activo	de 10 a 500 mg
Lactosa	100 mg
Celulosa cristalina	60 mg
Estearato de magnesio	5
Almidón (por ejemplo, almidón de patata)	Cantidad necesaria para dar el peso total indicado a continuación
Total (por cápsula)	1000 mg

Alternativamente, se usan aproximadamente 100 mg de un compuesto dado a conocer, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (por ejemplo, de BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio por comprimido. La mezcla de componente activo, lactosa y el almidón se granula con una disolución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. Después del secado, los gránulos se mezclan con estearato de magnesio durante 5 min. Esta mezcla se moldea usando una prensa de comprimidos convencional (por ejemplo, formato de comprimido: diámetro 8 mm, radio de curvatura de 12 mm). La fuerza de moldeo aplicada es normalmente de aproximadamente 15 kN.

Alternativamente, un compuesto dado a conocer puede administrarse en una suspensión formulada para uso oral. Por ejemplo, se combinan aproximadamente 100-5000 mg del compuesto dado a conocer deseado, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de goma xantana y 99 g de agua con agitación. Puede proporcionar una sola dosis de aproximadamente 10-500 mg del compuesto dado a conocer deseado acorde mediante 10 ml de suspensión oral.

En estos ejemplos, el principio activo puede reemplazarse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados. En algunas circunstancias, puede ser deseable usar una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina llena, en lugar de una forma de comprimido. La elección del comprimido o la cápsula dependerá, en parte, de las características fisicoquímicas del compuesto particular dado a conocer usado.

Ejemplos de portadores útiles alternativos para preparar preparaciones orales son lactosa, sacarosa, almidón, talco, estearato de magnesio, celulosa cristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, glicerina, alginato de sodio, goma arábiga, etc. Estos portadores alternativos pueden sustituirse por los dados anteriormente según se requiera para lograr las características de disolución, absorción y fabricación deseadas.

La cantidad de un compuesto dado a conocer por comprimido para su uso en una composición farmacéutica para uso humano se determina a partir de datos tanto toxicológicos como farmacocinéticos obtenidos en modelos animales adecuados, por ejemplo, rata y al menos una especie distinta de roedor, y se ajusta basándose en datos del ensayo clínico en seres humanos, Por ejemplo, podría ser apropiado que un compuesto descrito esté presente a un nivel de aproximadamente 10 a 1000 mg por unidad de dosificación de comprimido.

b. Composición farmacéutica para uso inyectable

Puede preparar una composición parenteral de la siguiente manera:

Componente	Cantidad
Principio activo	10 a 500 mg
Carbonato de sodio	560 mg*
Hidróxido de sodio	80 mg*
Agua estéril destilada	Cantidad suficiente para preparar el volumen total indicado a continuación.
Total (por cápsula)	10 ml por ampolla

*Cantidad ajustada según se requiera para mantener el pH fisiológico en el contexto de la cantidad de principio activo, y forma del principio activo, por ejemplo una forma de sal particular del principio activo.

Alternativamente, puede usarse una composición farmacéutica para inyección intravenosa, con una composición que comprende aproximadamente 100-5000 mg de un compuesto dado a conocer, 15 g de polietilenglicol 400 y 250 g de agua en solución salina con opcionalmente hasta aproximadamente el 15 % de Cremophor EL, y opcionalmente hasta el 15 % de alcohol etílico, y opcionalmente se usan hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico. La preparación de dicha composición inyectable puede lograrse de la siguiente manera: El compuesto dado a conocer y el polietilenglicol 400 se disuelven en el agua con agitación. La disolución se esteriliza por filtración (tamaño de poro 0,22 μm) y se llenan botellas de infusión esterilizadas por calor en condiciones asépticas. Las botellas de infusión se sellan con sellos de caucho.

En otro ejemplo, puede usarse una composición farmacéutica para inyección intravenosa, con una composición que comprende aproximadamente 10-500 mg de un compuesto dado a conocer, solución salina convencional, opcionalmente con hasta 15 % en peso de Cremophor EL, y opcionalmente hasta 15 % en peso de alcohol etílico, y opcionalmente hasta 2 equivalentes de un ácido farmacéuticamente adecuado tal como ácido cítrico o ácido clorhídrico. La preparación puede llevarse a cabo de la siguiente manera: un compuesto dado a conocer deseado se disuelve en la solución salina con agitación. Opcionalmente, se añaden Cremophor EL, alcohol etílico o ácido. La disolución se esteriliza por filtración (tamaño de poro 0,22 μm) y se llenan botellas de infusión esterilizadas por calor en condiciones asépticas. Las botellas de infusión se sellan con sellos de caucho.

En este ejemplo, el principio activo puede reemplazarse por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

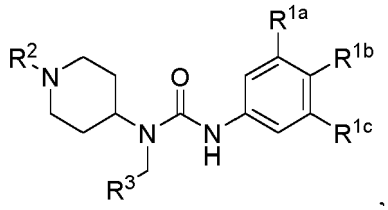
La cantidad de un compuesto dado a conocer por ampolla para su uso en una composición farmacéutica para uso humano se determina a partir de datos tanto toxicológicos como farmacocinéticos obtenidos en modelos animales adecuados, por ejemplo, rata y al menos una especie distinta de roedor, y ajustarse basándose en los datos del ensayo clínico en seres humanos. Por ejemplo, podría ser apropiado que un compuesto dado a conocer esté presente a un nivel de aproximadamente 10 a 1000 mg por unidad de dosificación de comprimido.

Portadores adecuados para preparaciones parenterales son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica, etc. que pueden usarse con tris(hidroximetil)aminometano, carbonato de sodio, hidróxido de sodio o similar que sirven como solubilizante o agente de ajuste del pH. Las preparaciones parenterales contienen preferiblemente de 50 a 1000 mg de un compuesto dado a conocer por unidad de dosificación.

Será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Otras realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención dada a conocer en el presente documento. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solo a modo de ejemplo, con un verdadero alcance de la invención indicado por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

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

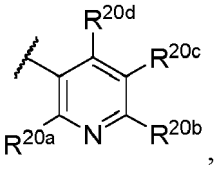


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)$-fenilo, $-(CH_2)$-piridinilo, $-(CH_2)$-pirimidinilo, -O-fenilo, -O-piridinilo u -O-pirimidinilo, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno; o en donde R^{1a} y R^{1b} están opcionalmente unidos covalentemente y, junto con los átomos intermedios, comprenden un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo condensado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y en donde R^{1c} es hidrógeno, halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ o $-N(CH_3)_2$;

R^3 es Ar^1 o -(alquil C_1-C_3)-Ar^1; y

en donde Ar^1 es fenilo sustituido independientemente con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados de halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$, o es piridinilo que tiene una estructura representada por una fórmula:



en donde cada uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH=CH_2$ y $-(CH_2)NHC(O)CH=CH_2$, siempre que al menos uno de R^{20a}, R^{20b}, R^{20c} y R^{20d} sea hidrógeno,

en donde cuando R^3 es Ar^1, R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo,

y

en donde cuando R^3 es -(alquilo C_1-C_3)-Ar^1, R^2 es alquilo C_3-C_6, -(alquil C_1-C_6)-CF_3, -(alquil C_1-C_6)-C≡CH, -(alquil C_1-C_3)-ciclopropilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclobutilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclopentilo, -(alquil C_1-C_3)-ciclohexilo, -(alquil C_1-C_3)-heteroarilo o $-SO_2$-(alquilo C_1-C_6); y en donde R^2 está sustituido con 0, 1, 2 o 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, -OH, $-SCF_3$,$-SF_5$, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NHCH_3$ y $-N(CH_3)_2$.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} es independientemente hidrógeno, halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$, siempre que al menos uno de R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} no sea hidrógeno.

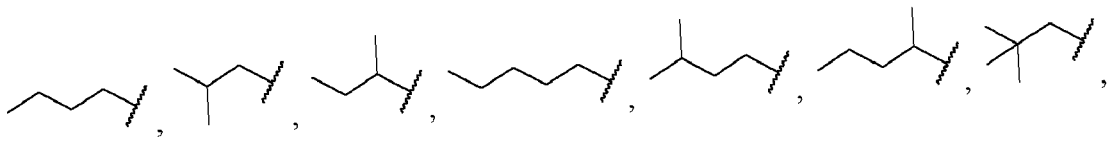
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1c} es hidrógeno; y en donde cada uno de R^{1a} y R^{1b} es independientemente halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1b} es hidrógeno; y en donde cada uno de R^{1a} y R^{1c} es independientemente halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$.

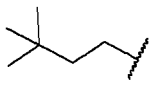
5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada uno de R^{1b} y R^{1c} es hidrógeno; y en donde R^{1a} es independientemente halógeno, $-SF_5$, $-CH_3$, $-CF_3$ u $-OCF_3$.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es alquilo C_3-C_6, $-(CH_2)$-ciclopropilo, $-(CH_2)$-ciclobutilo, $-(CH_2)$-ciclopentilo o $-(CH_2)$-ciclohexilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es alquilo C_3-C_6 o -(CH_2)-ciclopropilo, opcionalmente en donde R^2 tiene una estructura representada por una fórmula:



o



8. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una infección viral o bacteriana.

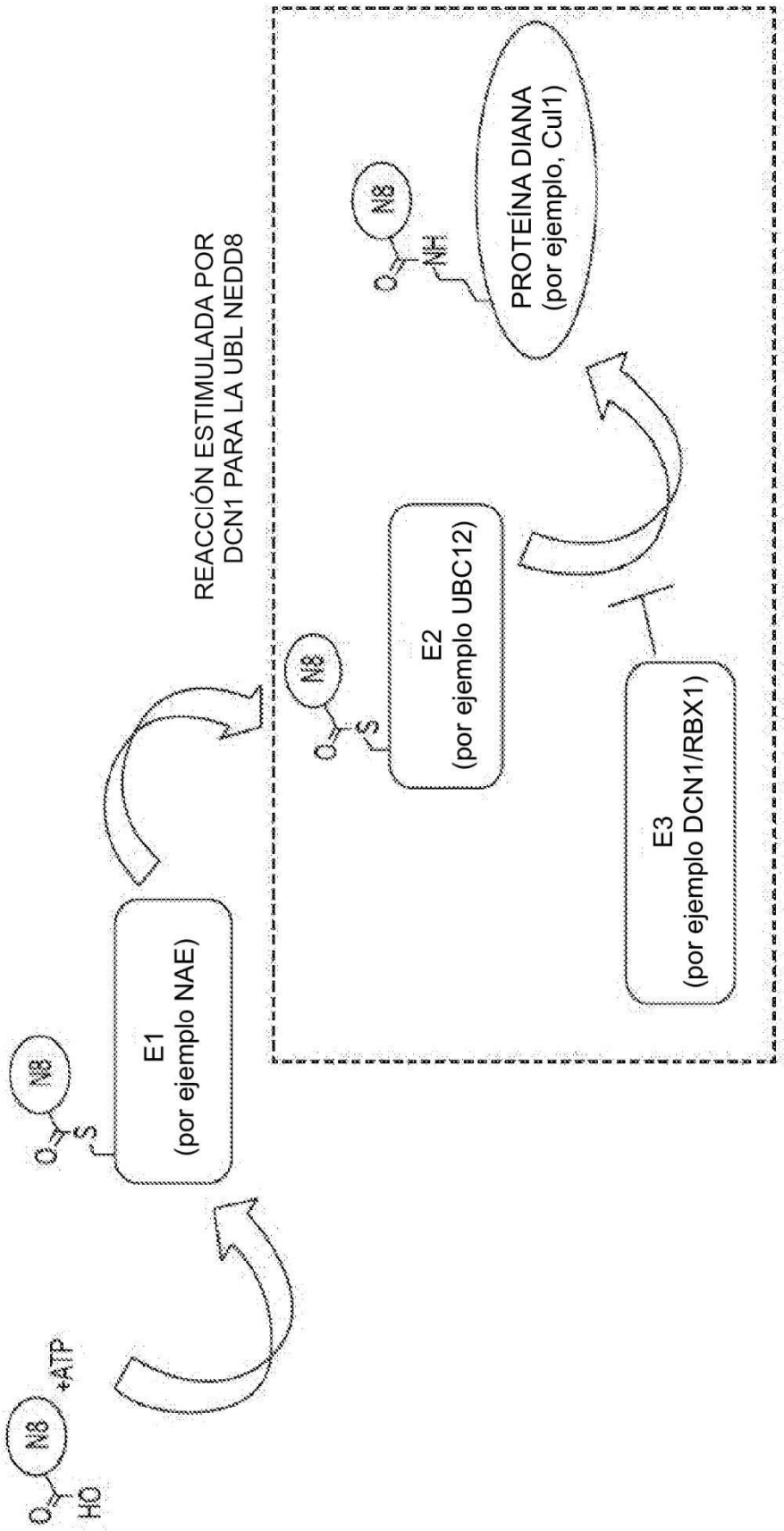

REACCIÓN ESTIMULADA POR
DCN1 PARA LA UBL NEDD8
N8
+ATP
HO
O
E1
(por ejemplo NAE)
S
E2
(por ejemplo UBC12)
NH
PROTEÍNA DIANA
(por ejemplo, Cul1)
E3
(por ejemplo DCN1/RBX1)

FIG. 1

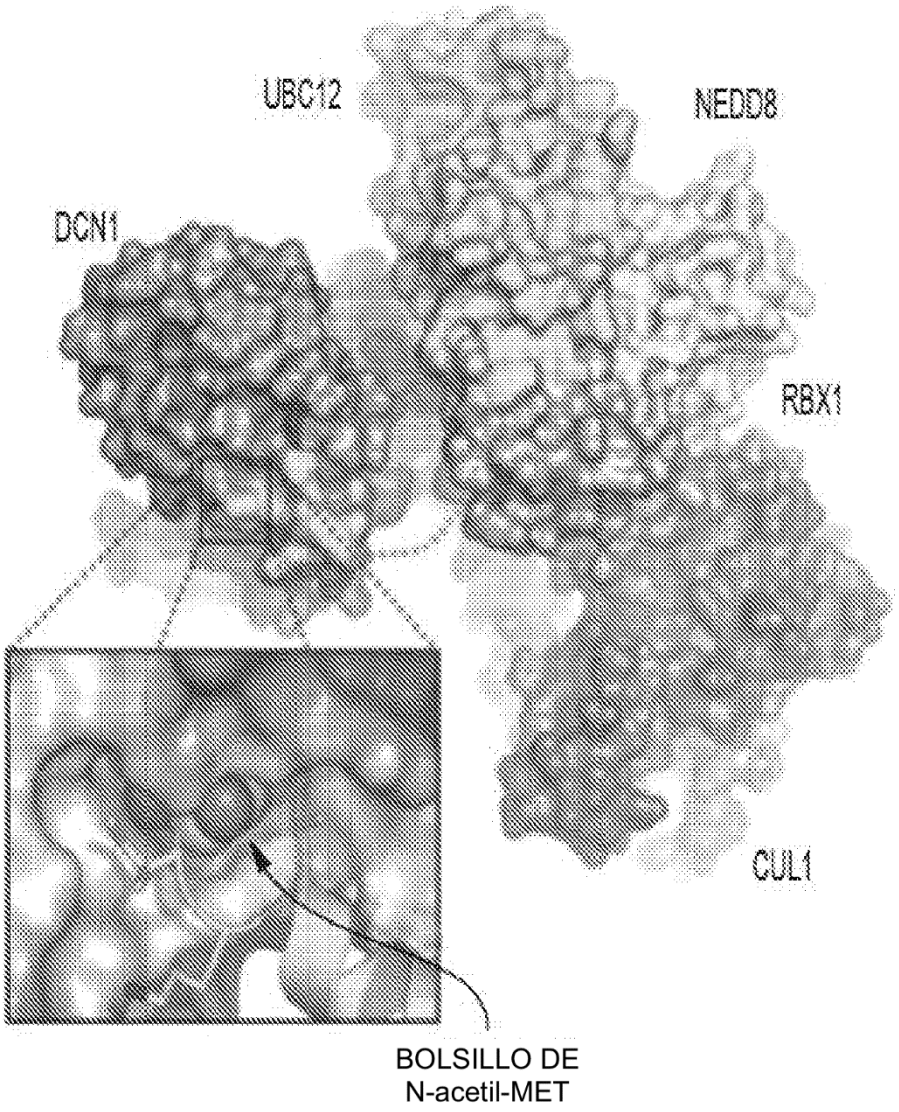


FIG. 2

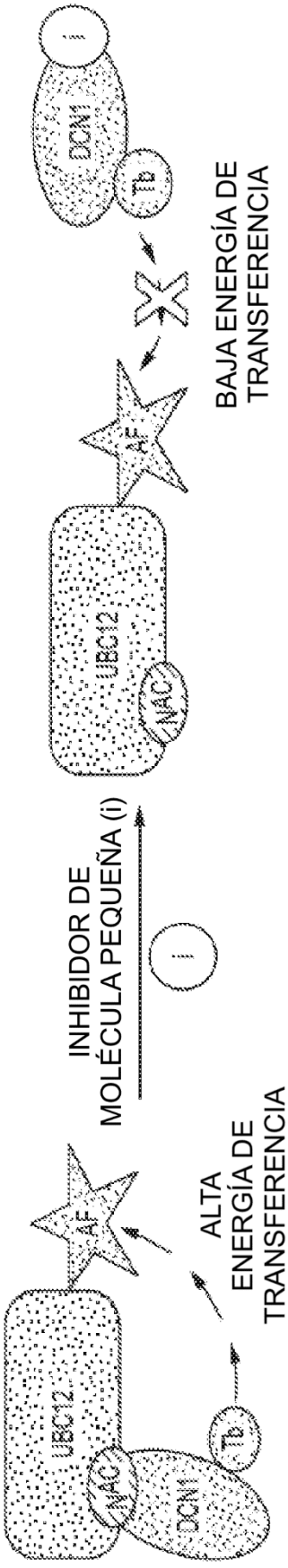

UBC12
NAC
DCN1
Tb
AF
ALTA ENERGÍA DE TRANSFERENCIA
i
INHIBIDOR DE MOLÉCULA PEQUEÑA (i)
UBC12
NAC
AF
BAJA ENERGÍA DE TRANSFERENCIA
DCN1
Tb
i

FIG. 3A

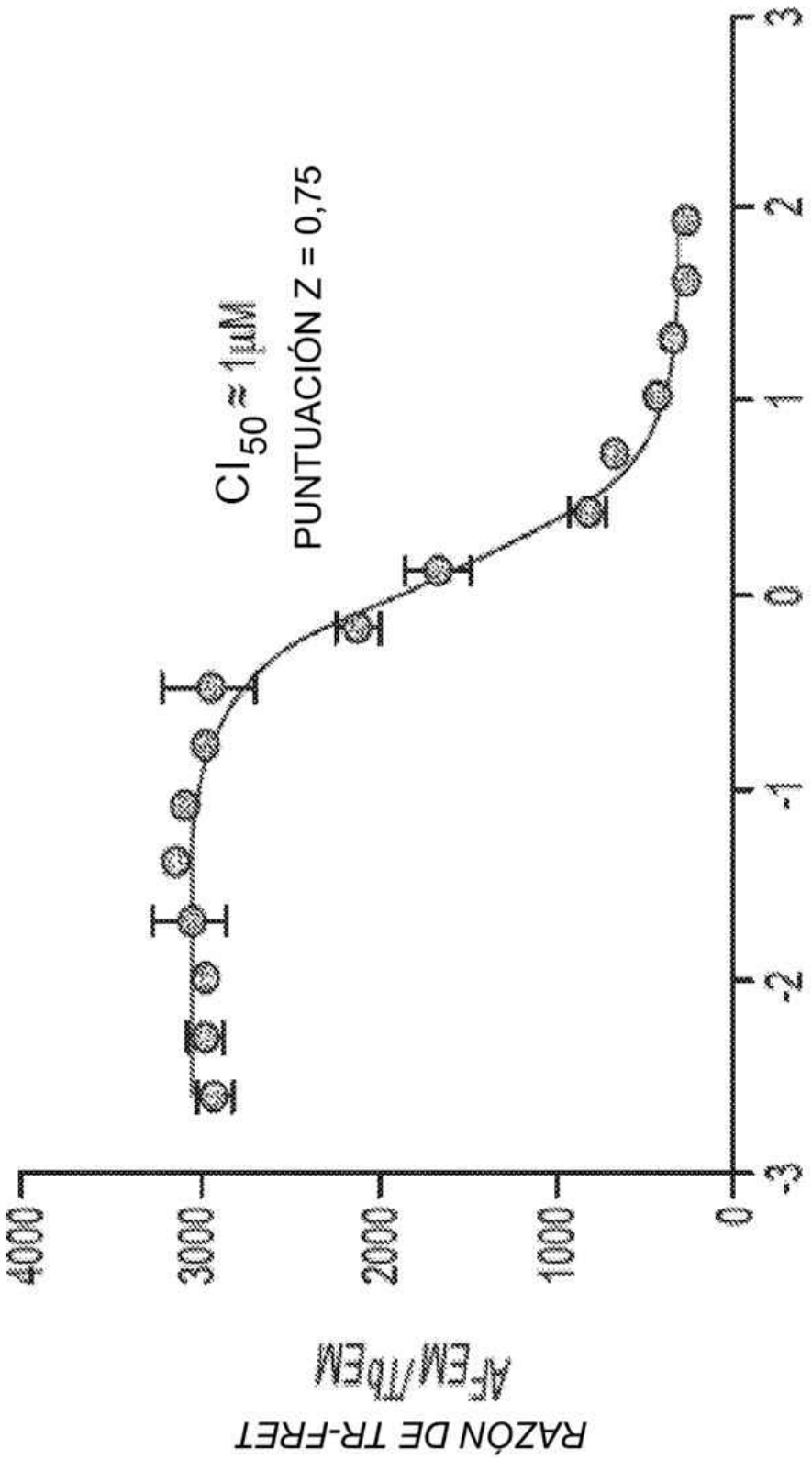

RAZÓN DE TR-FRET
AFEM/TbEM
4000
3000
2000
1000
0
-3
-2
-1
0
1
2
3
LOG [PÉPTIDO, µM]
CI50 ≈ 1µM
PUNTUACIÓN Z = 0,75

FIG. 3B

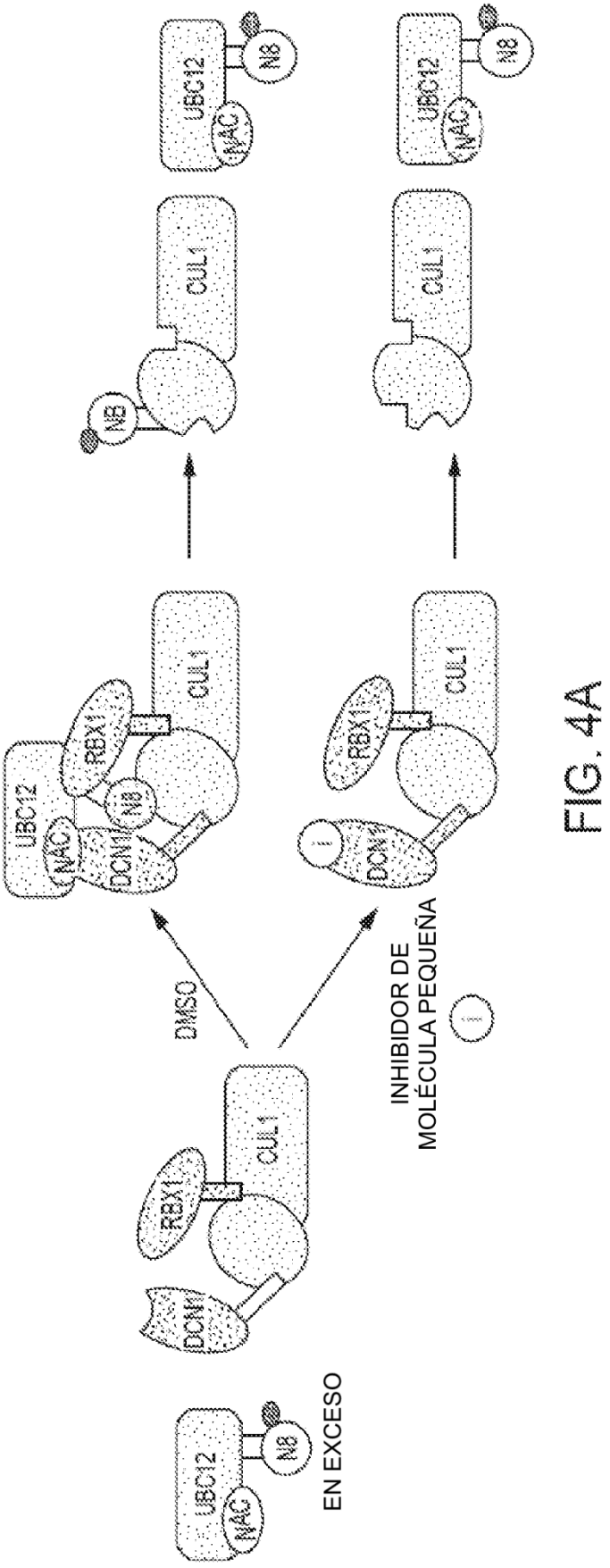

UBC12
NAC
N8
EN EXCESO
RBX1
CUL1
DCN1
DMSO
INHIBIDOR DE
MOLÉCULA PEQUEÑA

FIG. 4A

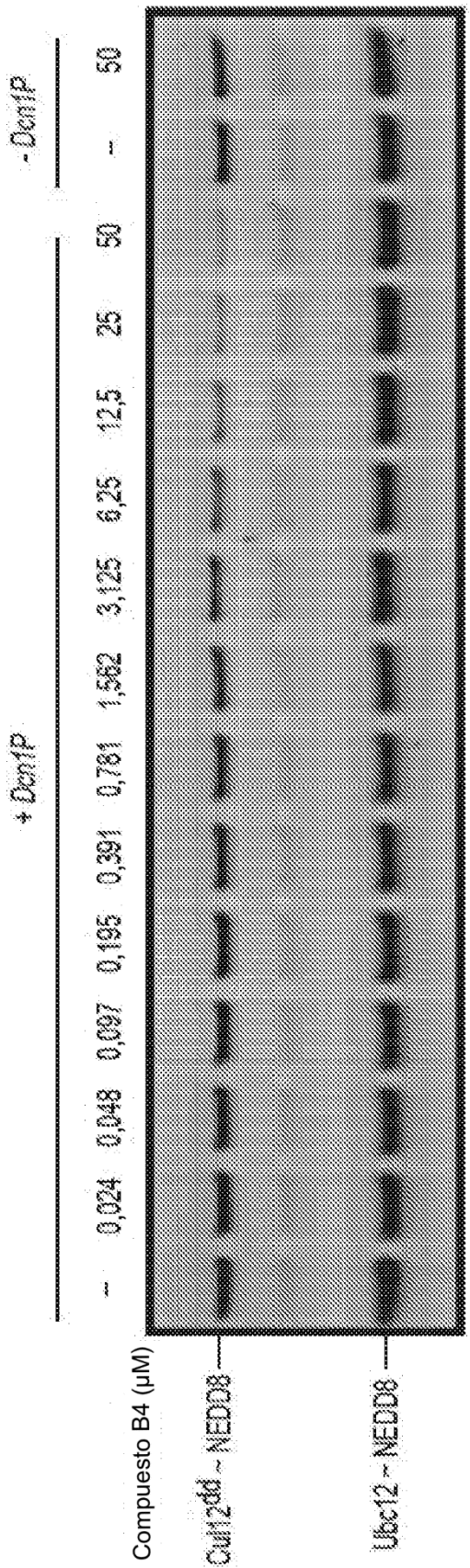

+ Dcn1P
- Dcn1P
- 0,024 0,048 0,097 0,195 0,391 0,781 1,562 3,125 6,25 12,5 25 50 - 50
Compuesto B4 (µM)
Cul12dd ~ NEDD8
Ubc12 ~ NEDD8

FIG. 4B

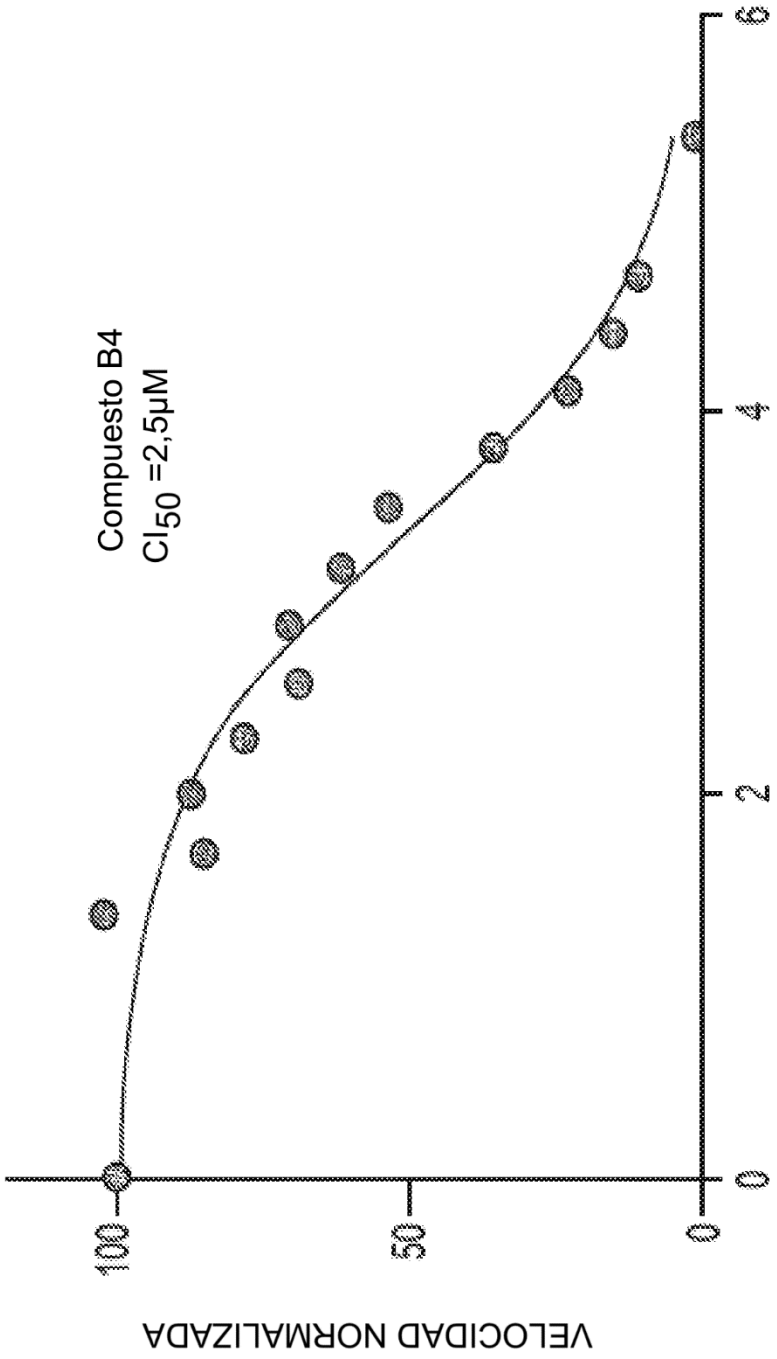

Compuesto B4
CI_{50} =2,5µM
VELOCIDAD NORMALIZADA
100
50
0
0
2
4
6
LOG INHIBIDOR (nM)

FIG. 4C

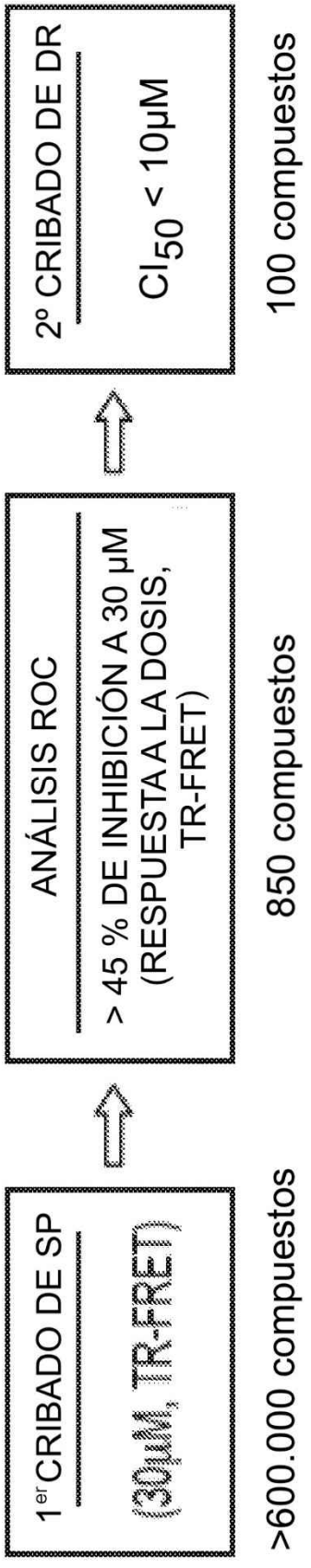

1er CRIBADO DE SP
(30µM, TR-FRET)
>600.000 compuestos
ANÁLISIS ROC
> 45 % DE INHIBICIÓN A 30 µM
(RESPUESTA A LA DOSIS,
TR-FRET)
850 compuestos
2º CRIBADO DE DR
CI50 < 10µM
100 compuestos

FIG. 5A

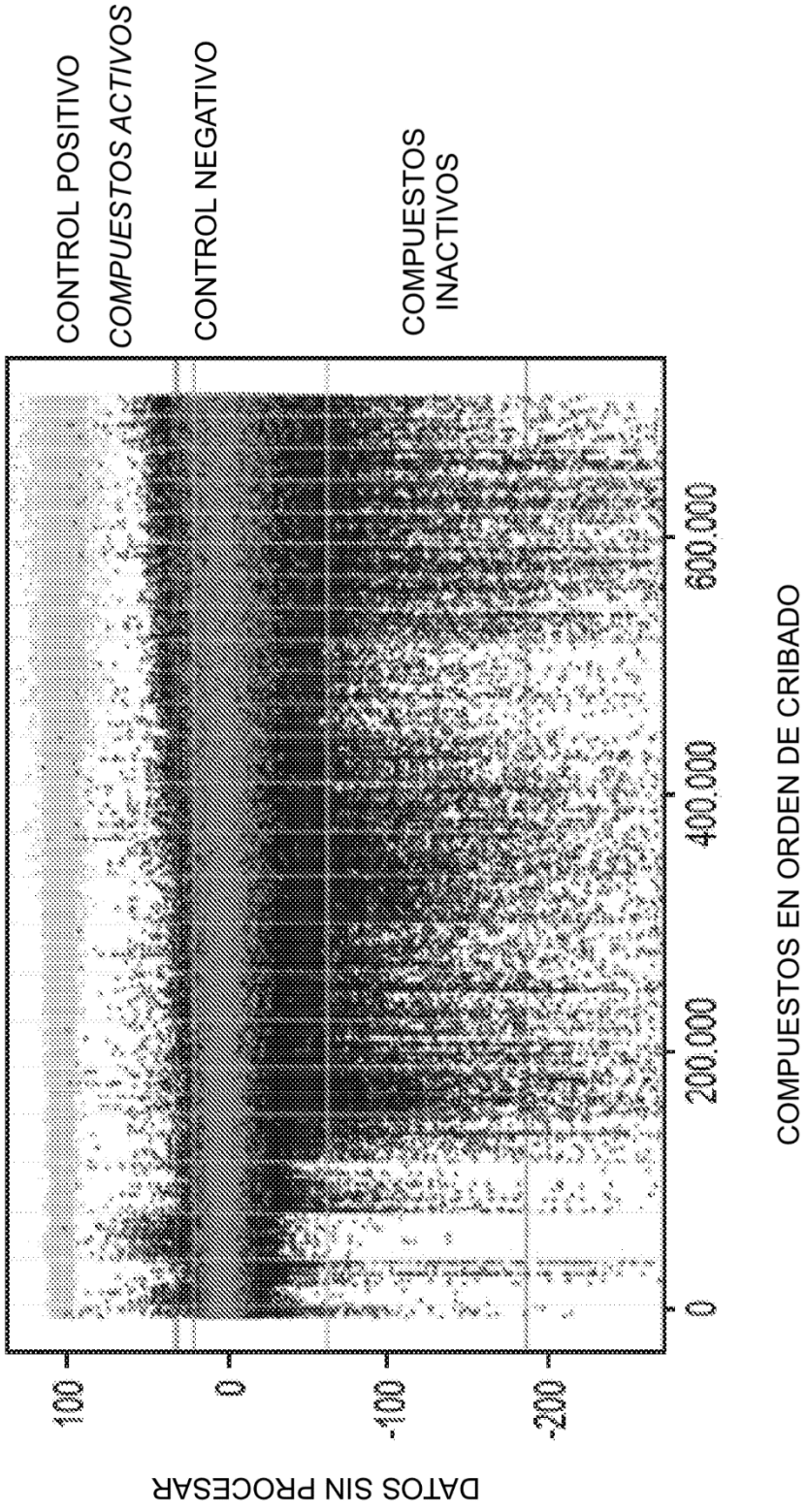
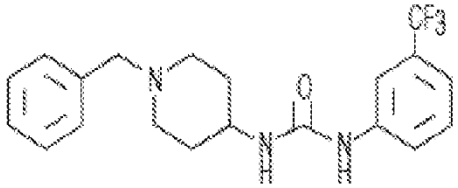

CONTROL POSITIVO
COMPUESTOS ACTIVOS
CONTROL NEGATIVO
COMPUESTOS INACTIVOS
DATOS SIN PROCESAR
100
0
-100
-200
0
200.000
400.000
600.000
COMPUESTOS EN ORDEN DE CRIBADO

FIG. 5B

SERIE 1



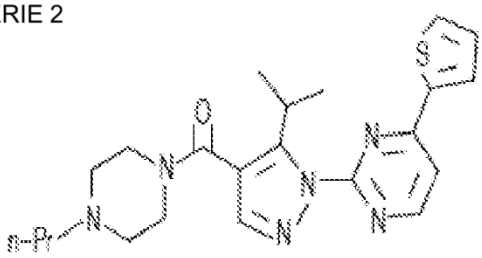
CI_{50}= 8,5μM (TR-FRET)

CE_{50}= 3,4μM (PULSO-PERSECUCIÓN)

CITOTOX. =>24μM(CÉLULAS tn)

COMPUESTO B7

SERIE 2



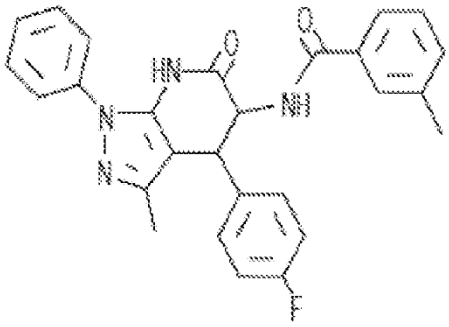
CI_{50}= 1,3μM (TR-FRET)

CE_{50}= 3,1μM (PULSO-PERSECUCIÓN)

CITOTOX. =>24μM(CÉLULAS tn)

COMPUESTO E1

SERIE 3



CI_{50}= 1,9μM (TR-FRET)

CE_{50}= 0,7μM (PULSO-PERSECUCIÓN)

CITOTOX. =>24μM(CÉLULAS tn)

COMPUESTO F1

FIG. 6A

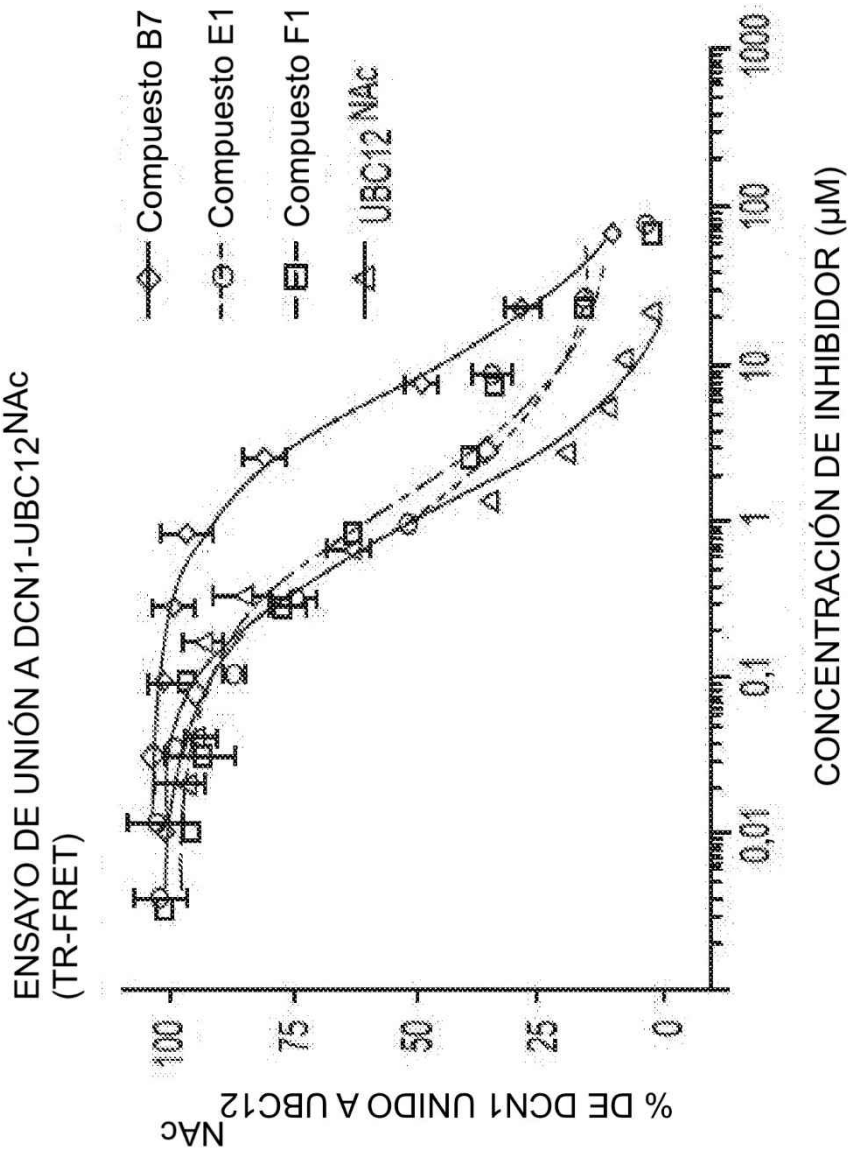

ENSAYO DE UNIÓN A DCN1-UBC12NAc
(TR-FRET)
Compuesto B7
Compuesto E1
Compuesto F1
UBC12 NAc
% DE DCN1 UNIDO A UBC12NAc
100
75
50
25
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
CONCENTRACIÓN DE INHIBIDOR (µM)

FIG. 6B

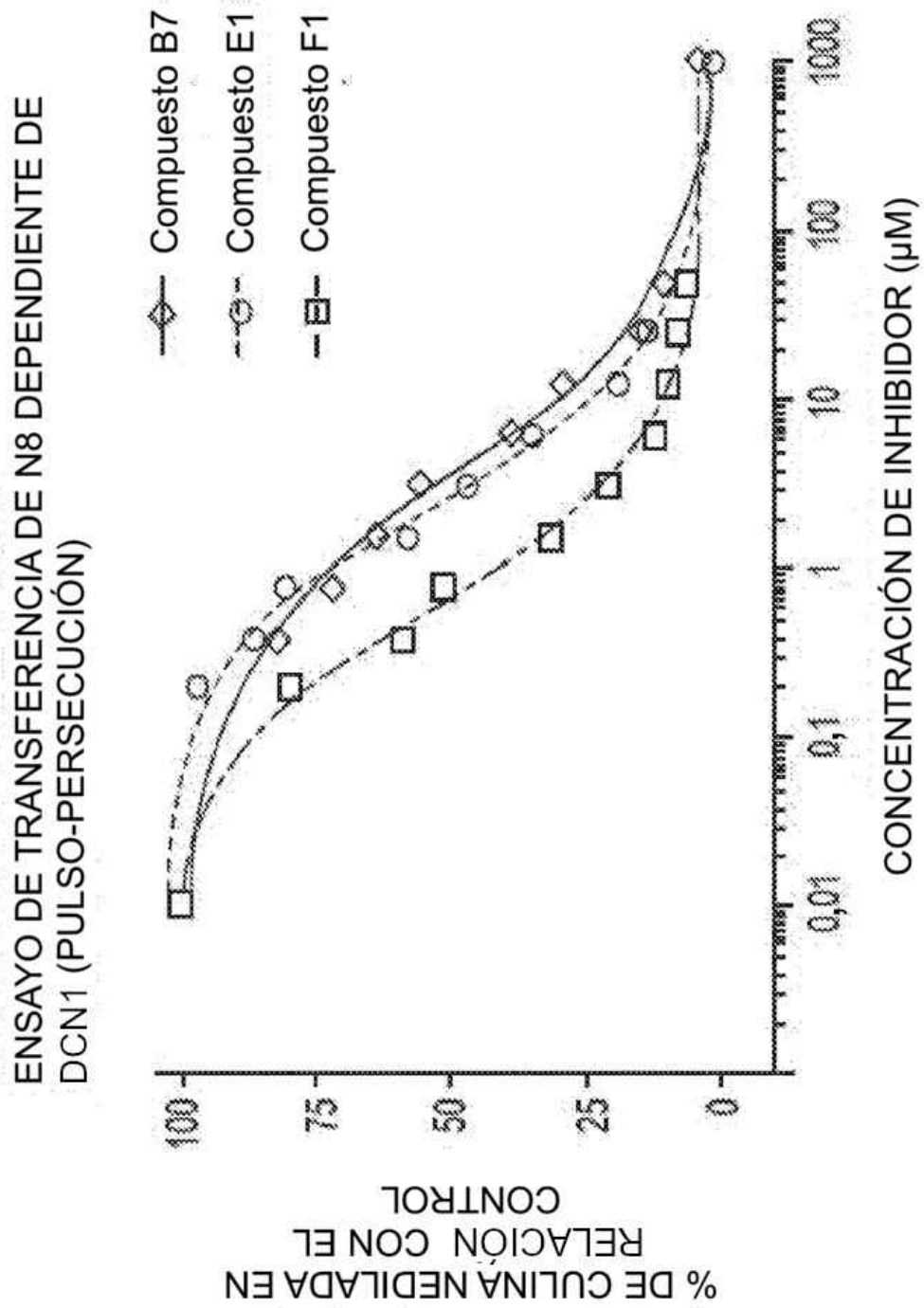

ENSAYO DE TRANSFERENCIA DE N8 DEPENDIENTE DE DCN1 (PULSO-PERSECUCIÓN)
Compuesto B7
Compuesto E1
Compuesto F1
% DE CULINA NEDILADA EN RELACIÓN CON EL CONTROL
100
75
50
25
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
CONCENTRACIÓN DE INHIBIDOR (μM)

FIG. 6C

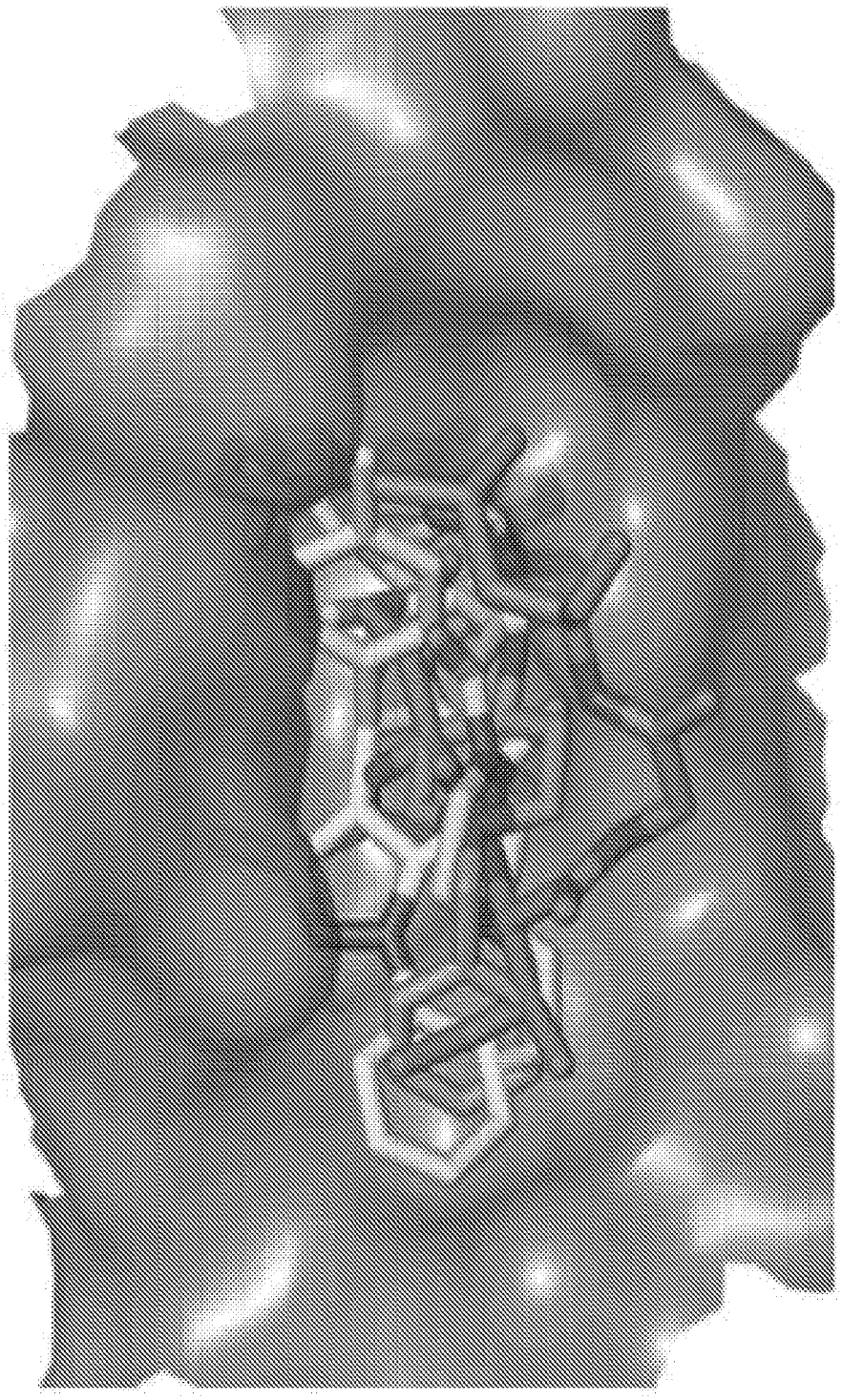


FIG. 6D

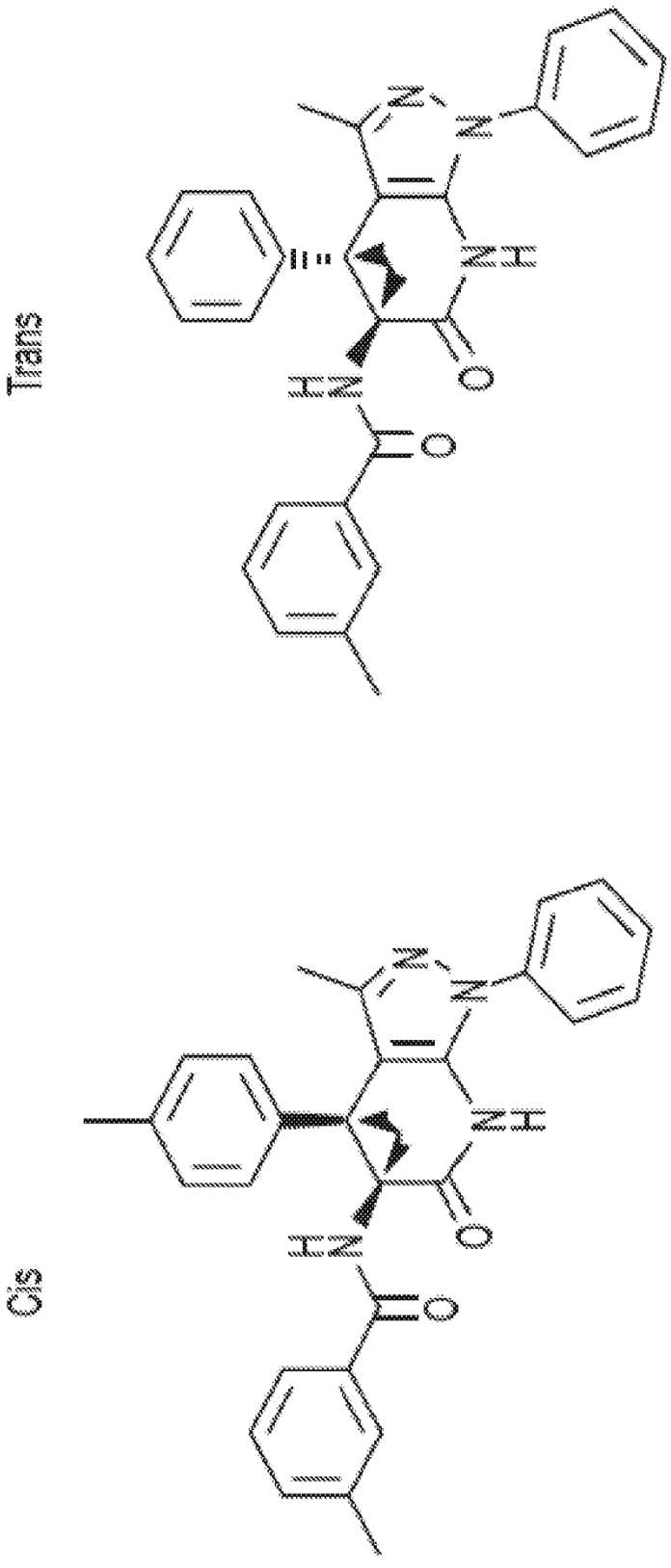


FIG. 7

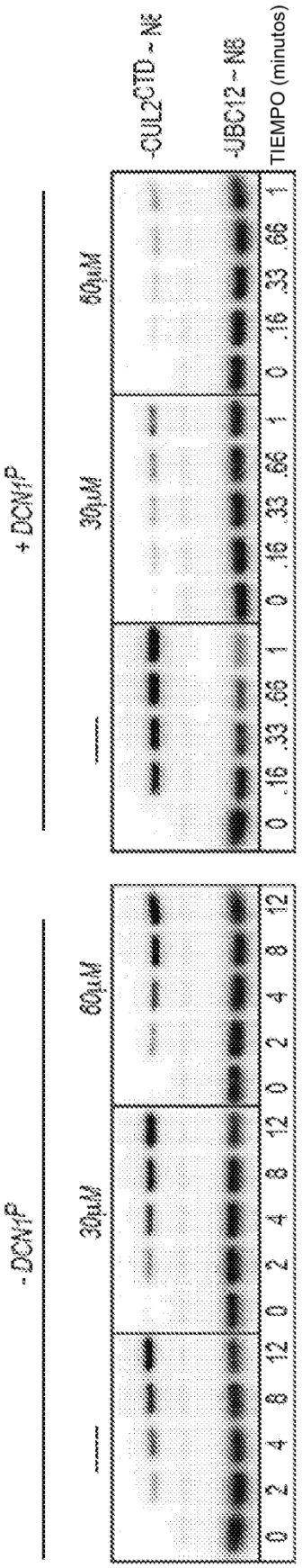

-DCN1P
+ DCN1P
30μM
60μM
30μM
60μM
0 2 4 8 12 0 2 4 8 12
0 .16 .33 .66 1 0 .16 .33 .66 1
-CUL2CTD ~ NE
-UBC12 ~ NB
TIEMPO (minutos)

FIG. 8

5 SUB-BOLSILLOS PARA LA OPTIMIZACIÓN

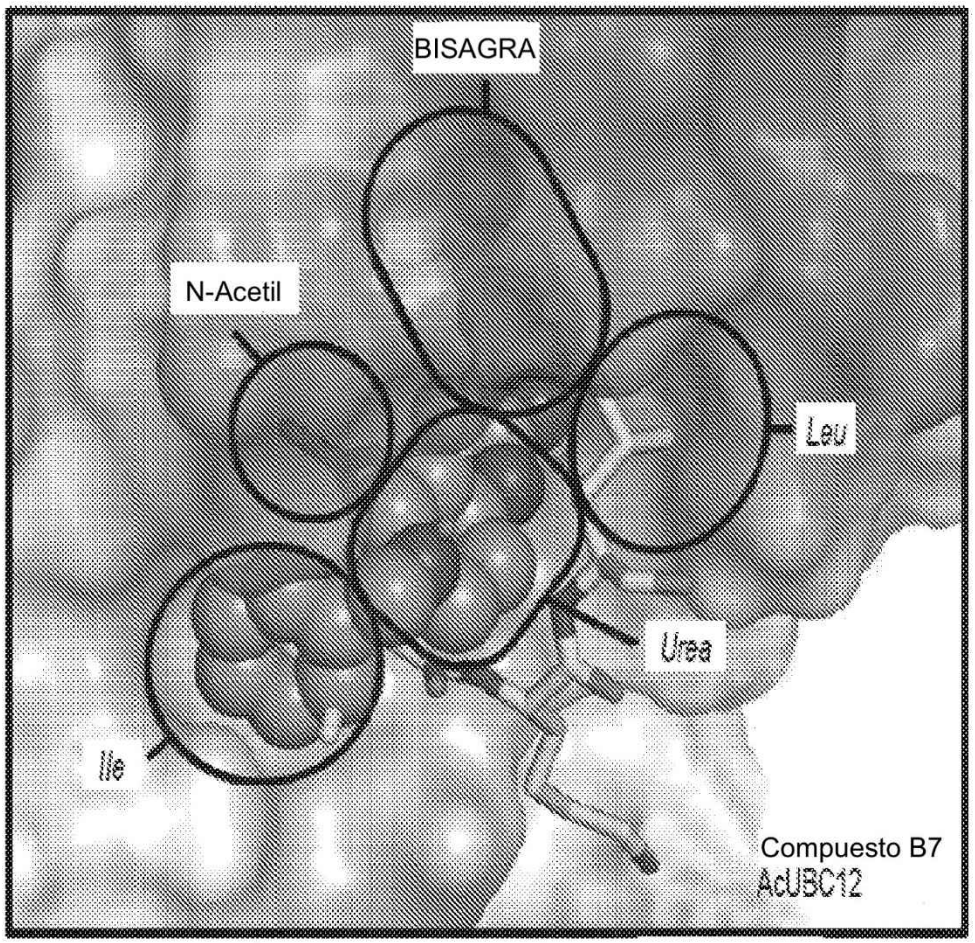


FIG. 9A

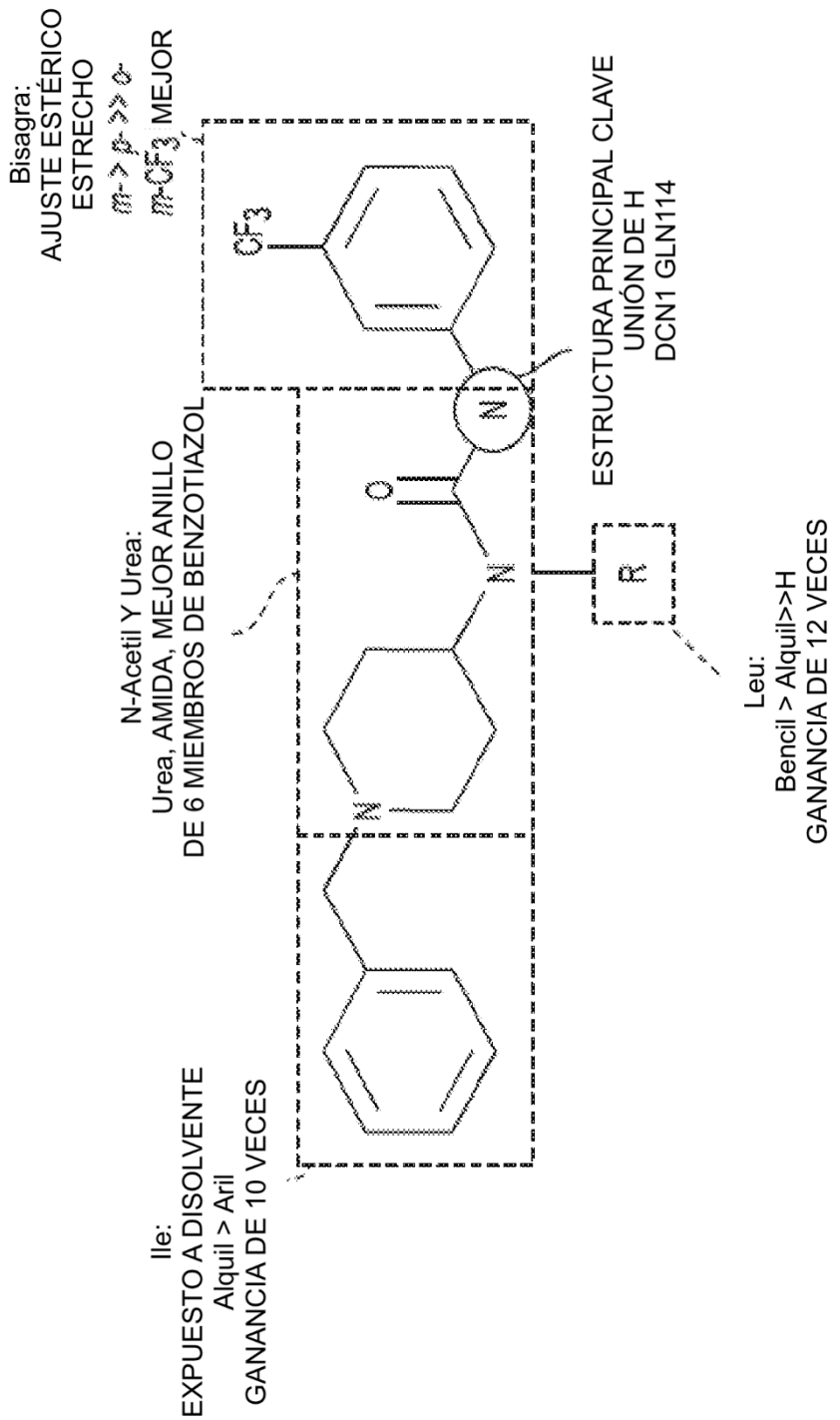

Bisagra:
AJUSTE ESTÉRICO
ESTRECHO
m- > p- >> o-
m-CF3 MEJOR
N-Acetil Y Urea:
Urea, AMIDA, MEJOR ANILLO
DE 6 MIEMBROS DE BENZOTIAZOL
Ile:
EXPUESTO A DISOLVENTE
Alquil > Aril
GANANCIA DE 10 VECES
ESTRUCTURA PRINCIPAL CLAVE
UNIÓN DE H
DCN1 GLN114
Leu:
Bencil > Alquil>>H
GANANCIA DE 12 VECES
CF3
N
O
N
N
R

FIG. 9B

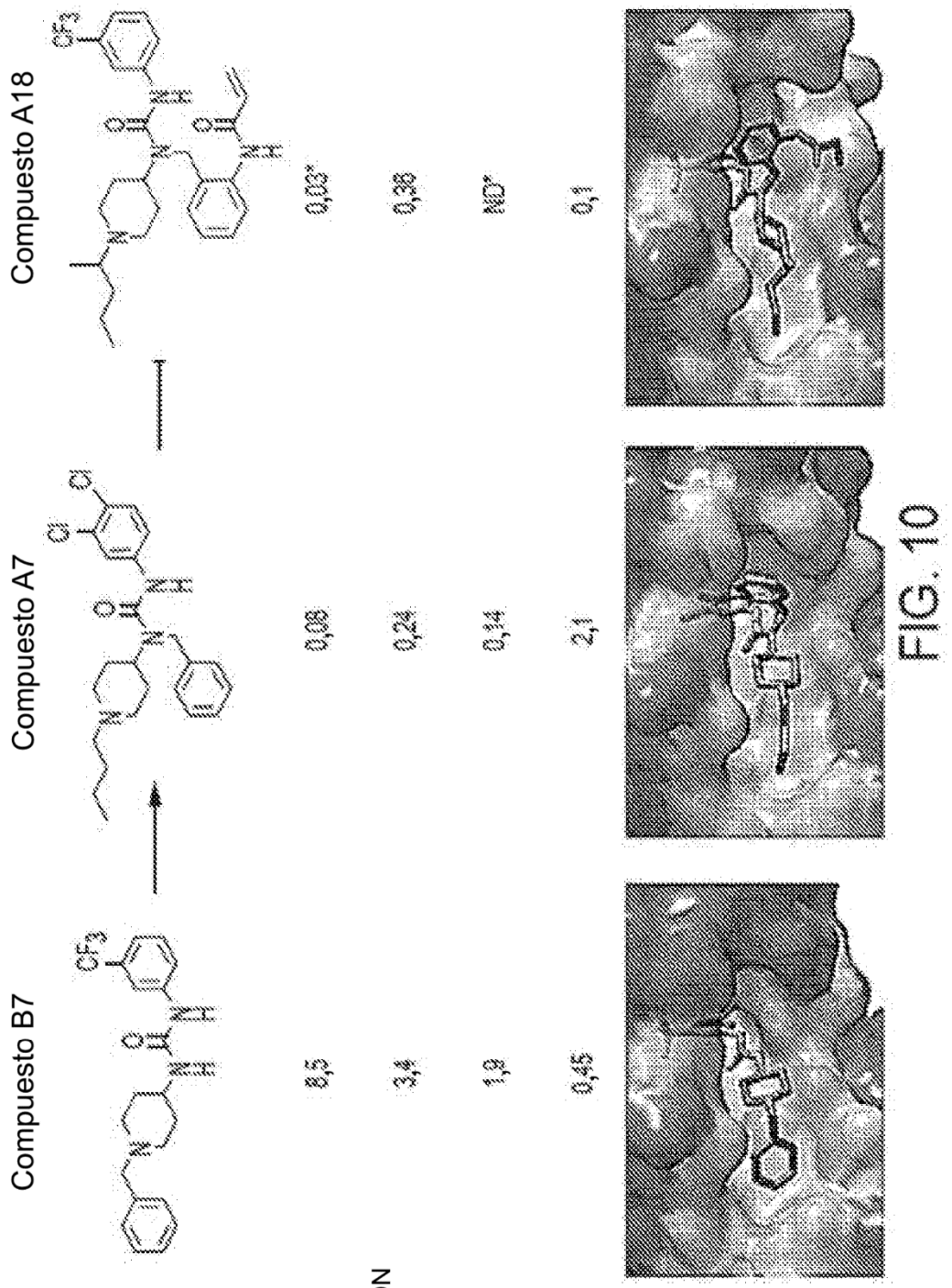
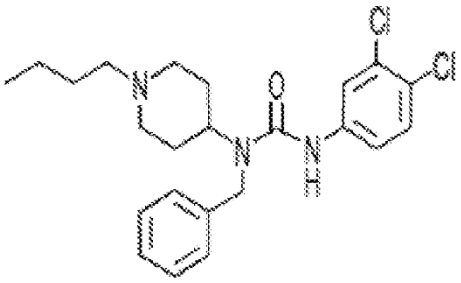

Compuesto B7
Compuesto A7
Compuesto A18
TR-FRET CI 50 (μM)= 8,5 0,08 0,03*
PULSO-PERSECUCIÓN CE50 (μM)= 3,4 0,24 0,38
Kd (μM)= 1,9 0,14 ND*
ESTABILIDAD MICROSOMAL (h) 0,45 2,1 0,1

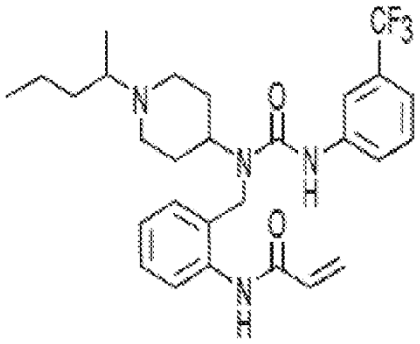
FIG. 10

INHIBIDOR REVERSIBLE:



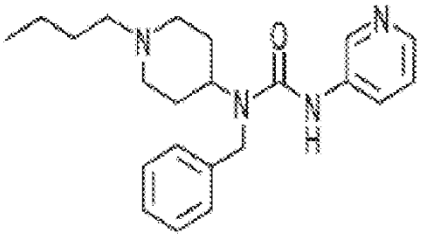
Compuesto A7

INHIBIDOR COVALENTE:

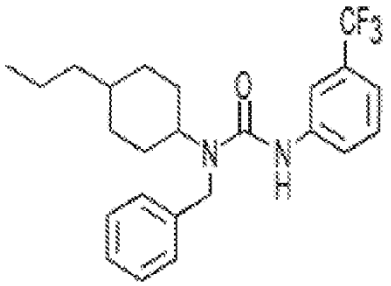


Compuesto A18

COMPUESTOS INACTIVOS:



Compuesto A280



Compuesto A232

FIG. 11A

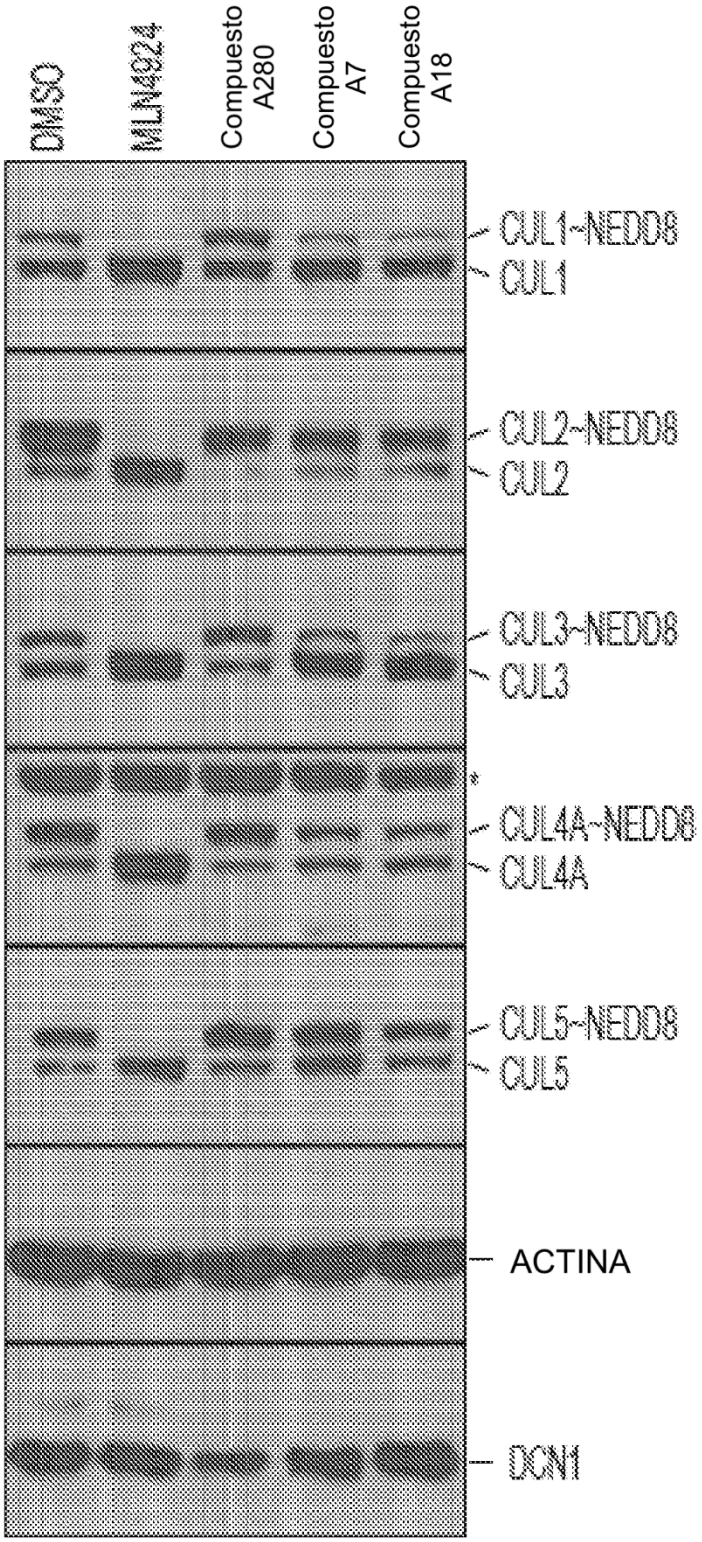

DMSO
MLN4924
Compuesto A280
Compuesto A7
Compuesto A18
CUL1~NEDD8
CUL1
CUL2~NEDD8
CUL2
CUL3~NEDD8
CUL3
*
CUL4A~NEDD8
CUL4A
CUL5~NEDD8
CUL5
ACTINA
DCN1

FIG. 11B

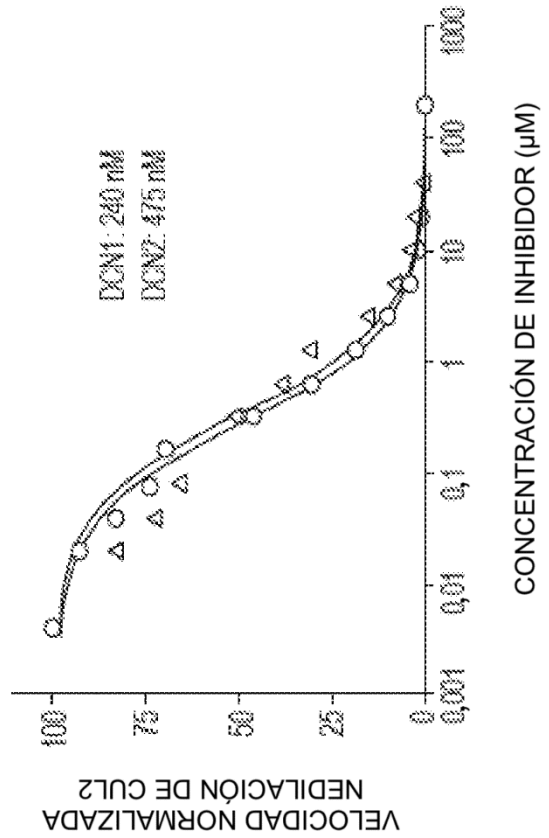


FIG. 12B

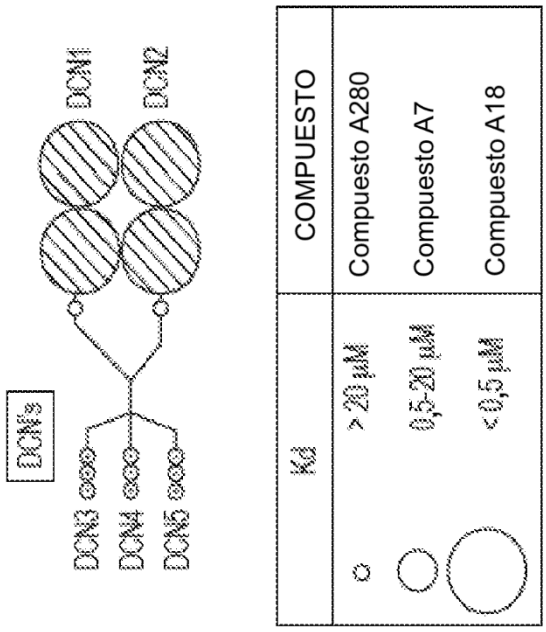


FIG. 12A

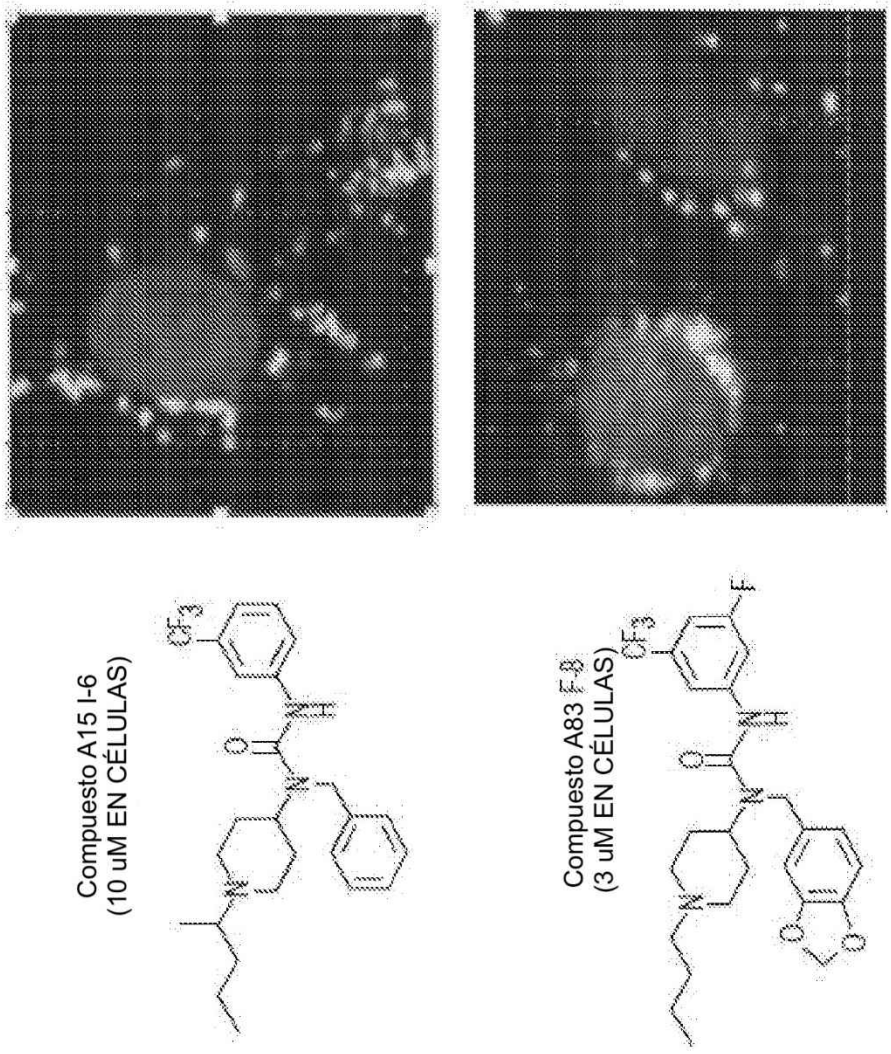


FIG. 13B

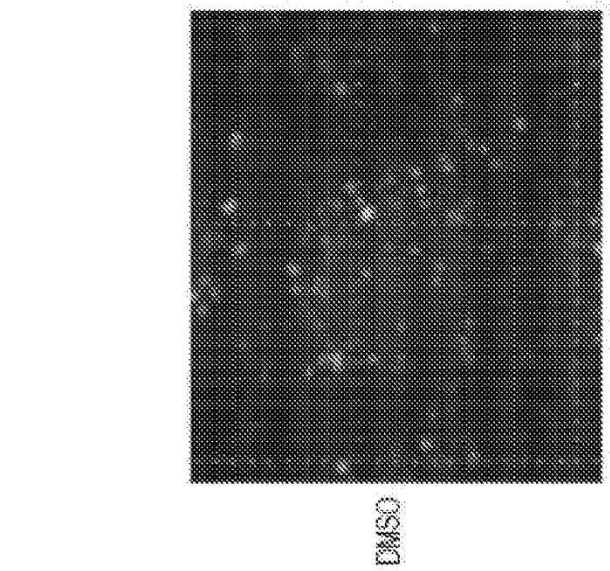
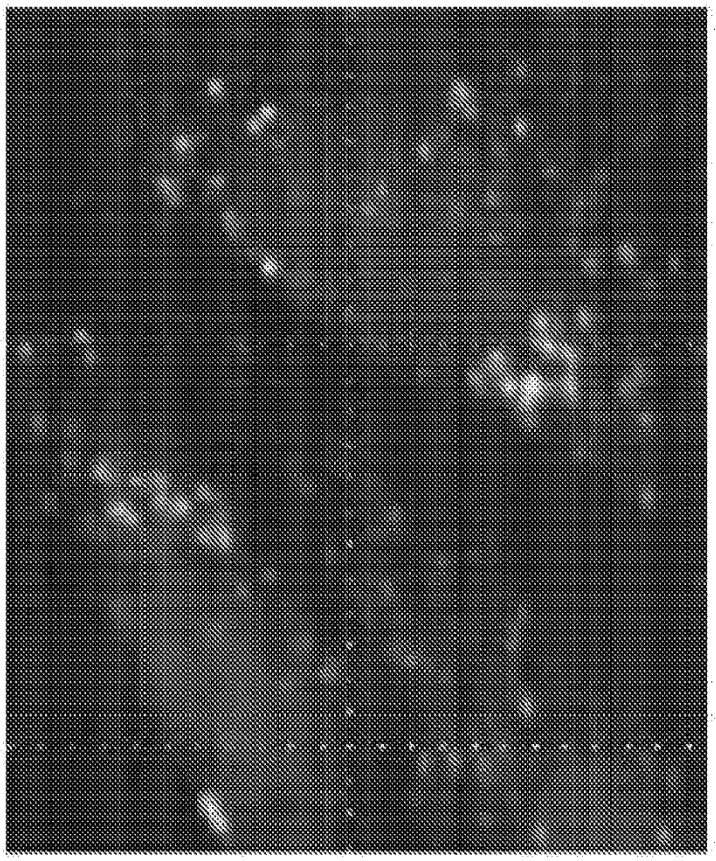


FIG. 13A



Compuesto A232 L-4
(28 uM EN CÉLULAS)

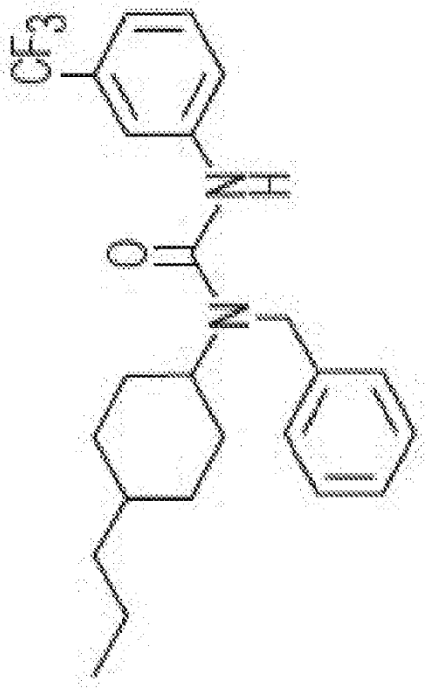


FIG. 13C

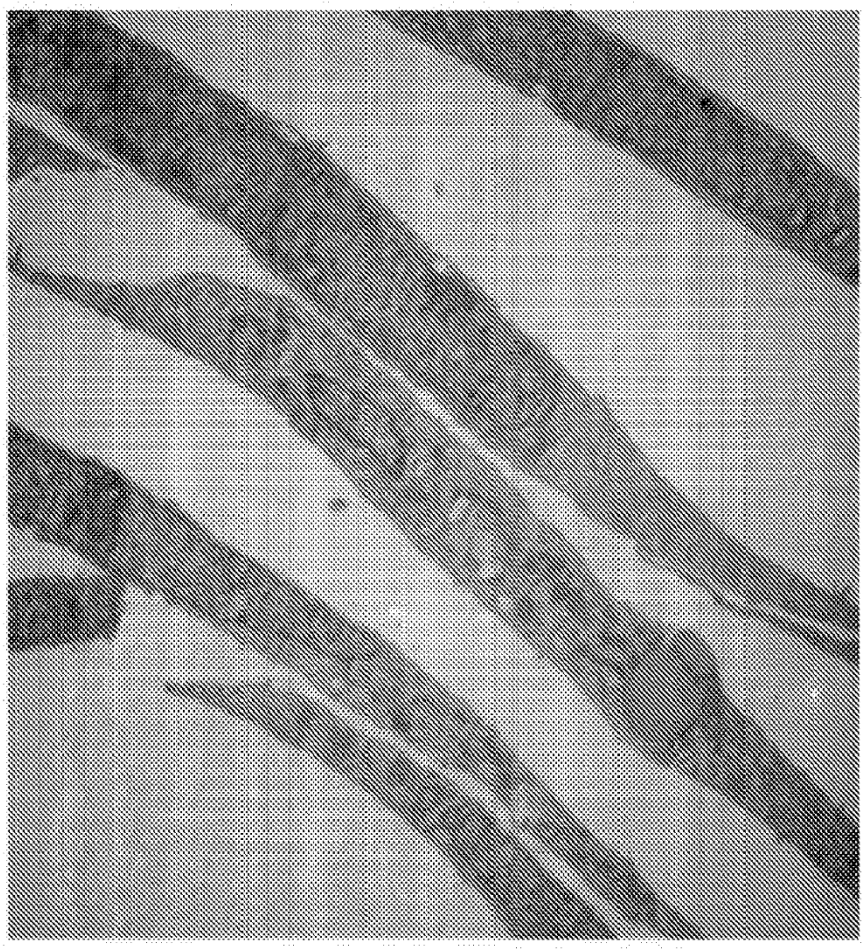

DMSO
15-111D_011
111D-1
Cal: 0,012059 µm/pix
10:04:11 6/11/2015
2 µm
HV = 80,0kV
Aum. DIRECTOS: 5000x

FIG. 14A


15-111A_001
15-111A
Cal: 0,012059 µm/pix
09:49:53 6/9/2015
2 µm
HV = 80,0kV
Aum. DIRECTOS: 5000x

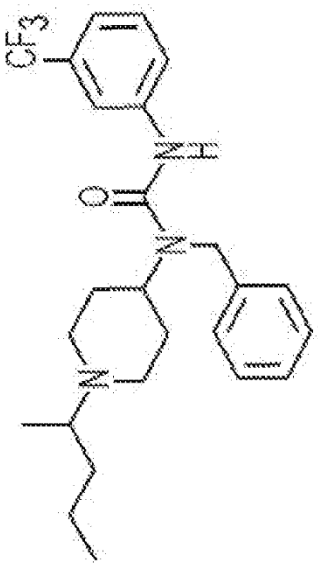
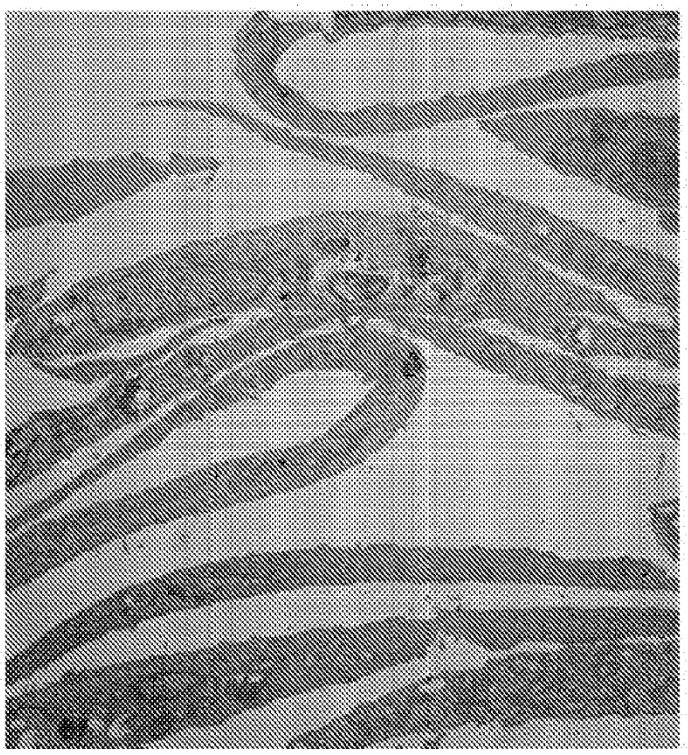
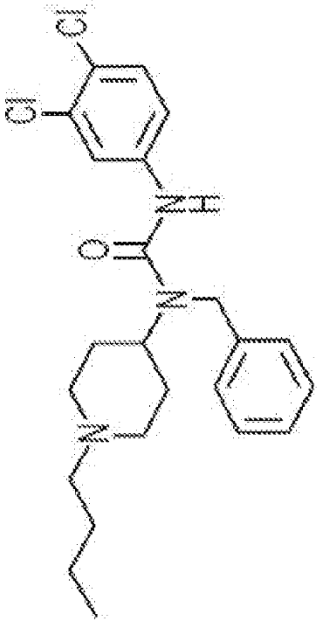

Compuesto A15
TR-FRET: 50 nM
T(1/2) = 0,2h

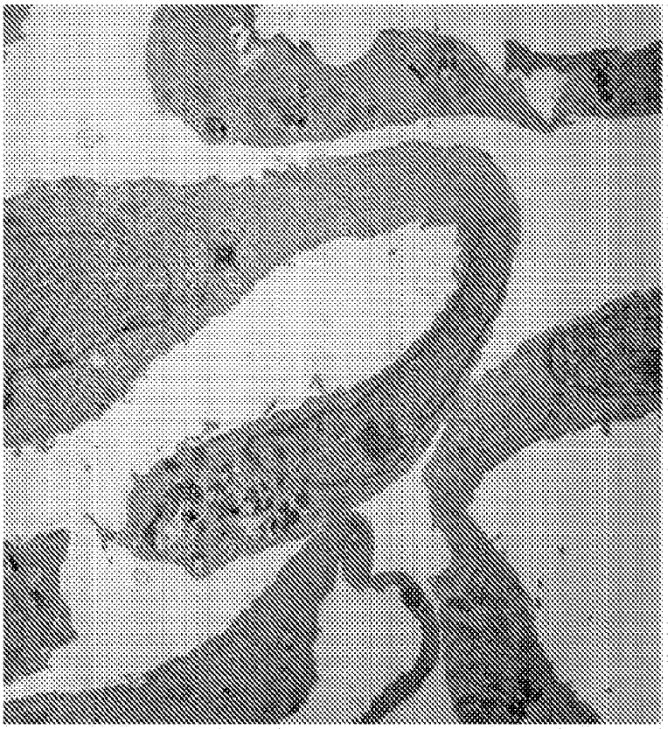
FIG. 14B

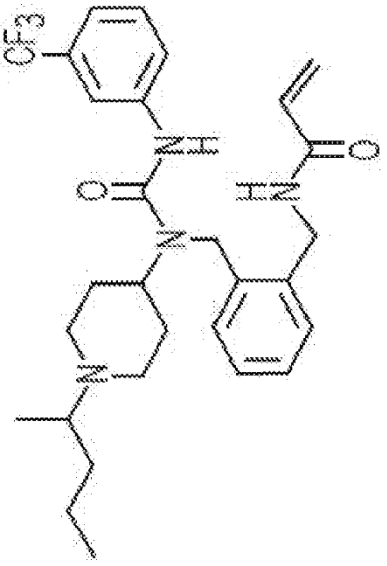




Compuesto A7
TR-FRET: 80 nM
T(1/2) = 2h

FIG. 14C





Compuesto A3
TR-FRET: <50 nM

FIG. 14D

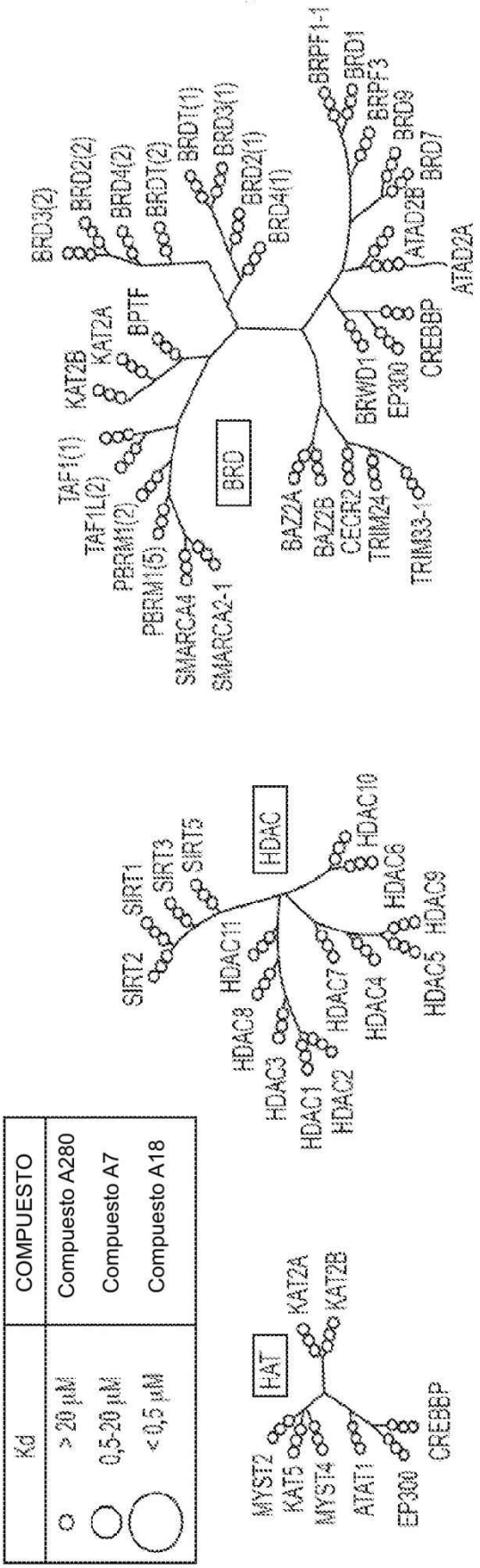

Kd
> 20 µM
0,5-20 µM
< 0,5 µM
COMPUESTO
Compuesto A280
Compuesto A7
Compuesto A18
BRD
BRD3(2)
BRD2(2)
BRD4(2)
BRDT(2)
BRDT(1)
BRD3(1)
BRD2(1)
BRD4(1)
BRPF1-1
BRD1
BRPF3
BRD9
BRD7
ATAD2B
ATAD2A
CREBBP
EP300
BRWD1
KAT2B
KAT2A
BPTF
TAF1(1)
TAF1L(2)
PBRM1(2)
PBRM1(5)
SMARCA4
SMARCA2-1
BAZ2A
BAZ2B
CECR2
TRIM24
TRIM33-1
HDAC
SIRT2
SIRT1
SIRT3
SIRT5
HDAC11
HDAC8
HDAC3
HDAC1
HDAC2
HDAC7
HDAC4
HDAC5
HDAC9
HDAC6
HDAC10
HAT
MYST2
KAT5
MYST4
ATAT1
EP300
CREBBP
KAT2A
KAT2B

FIG. 15

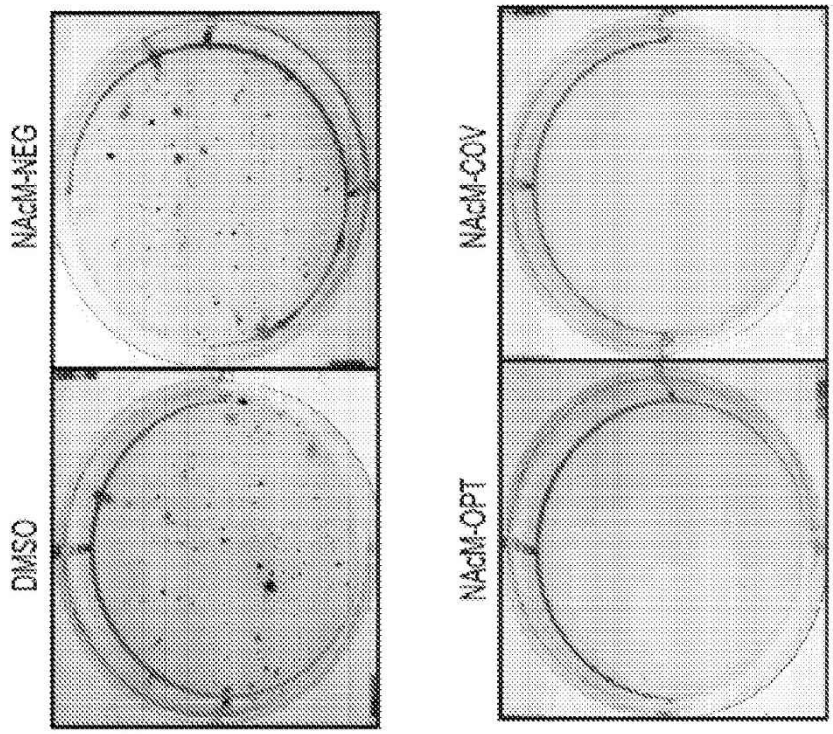


FIG. 16A

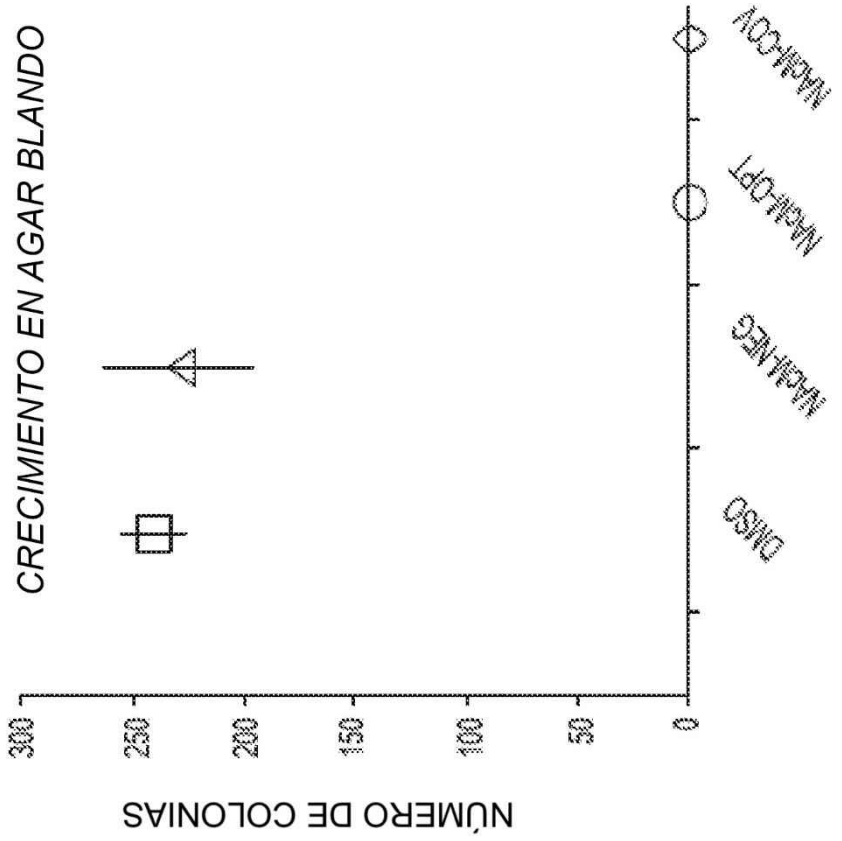


FIG. 16B

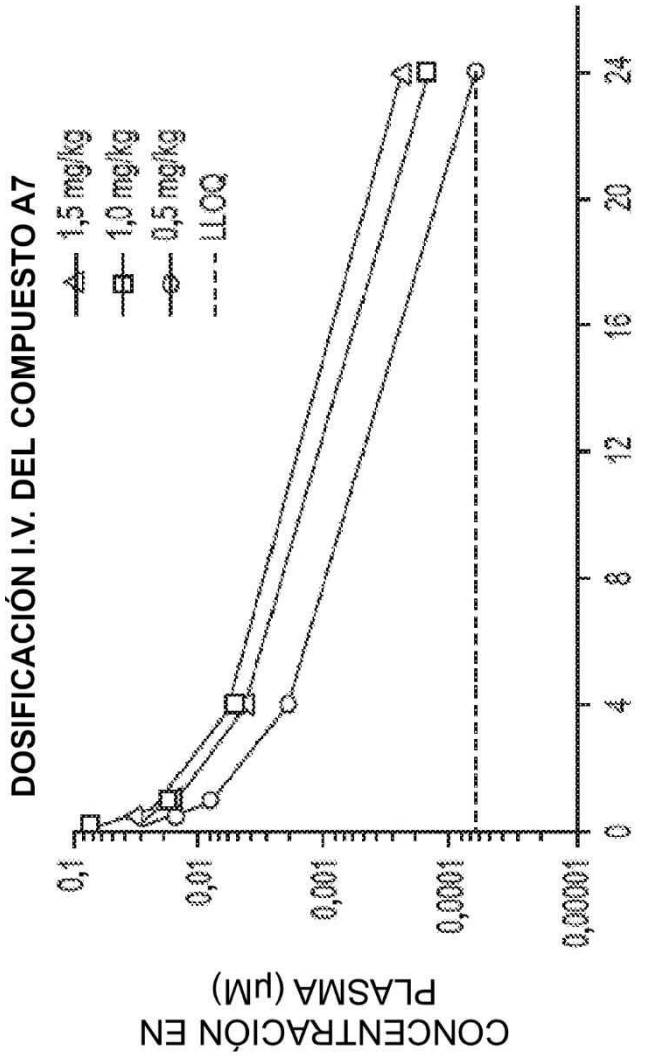
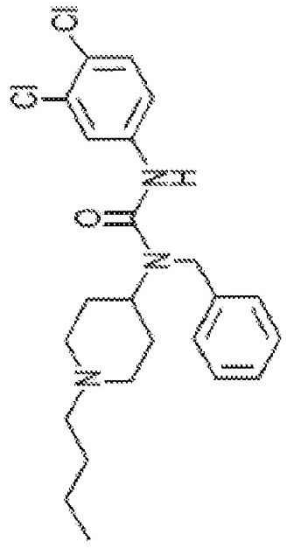


FIG. 17B



Compuesto A7
T(1/2): 4-5 h
Cmax: 1,5-3 µM
AUC: 7400-1500 h *ng/mL

FIG. 17A

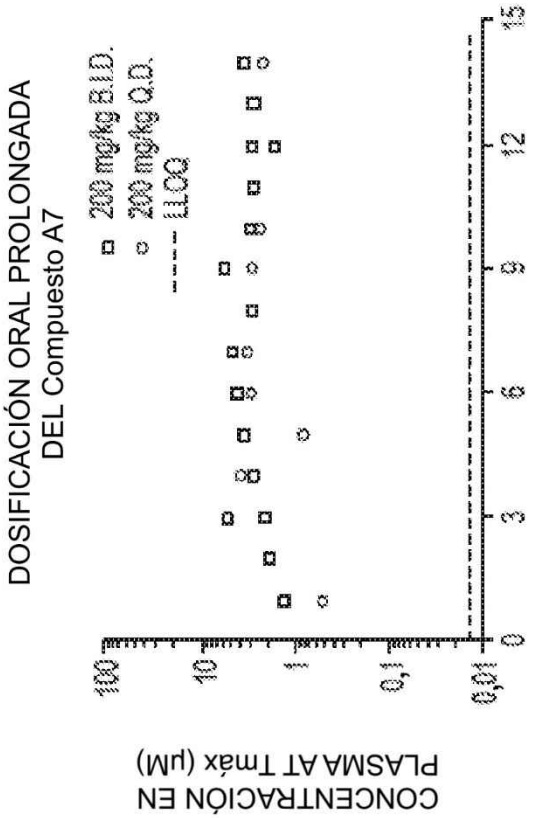


FIG. 17D

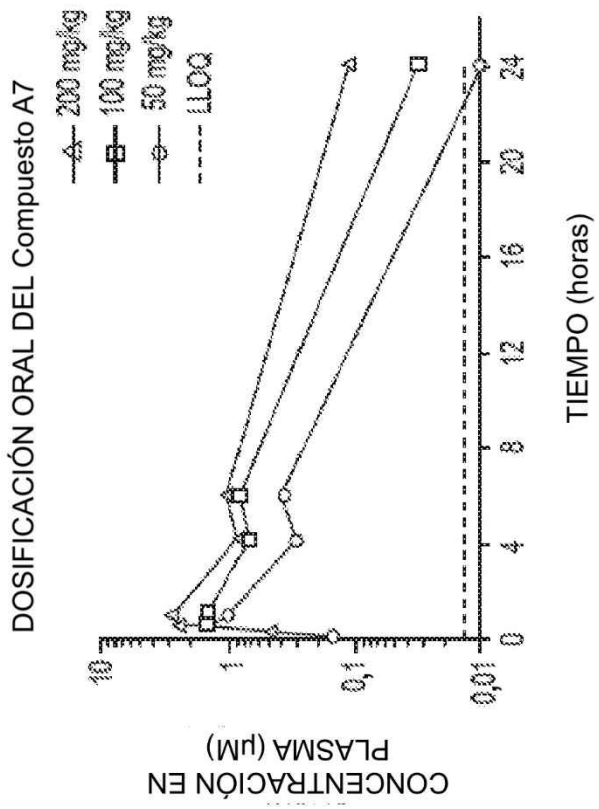


FIG. 17C

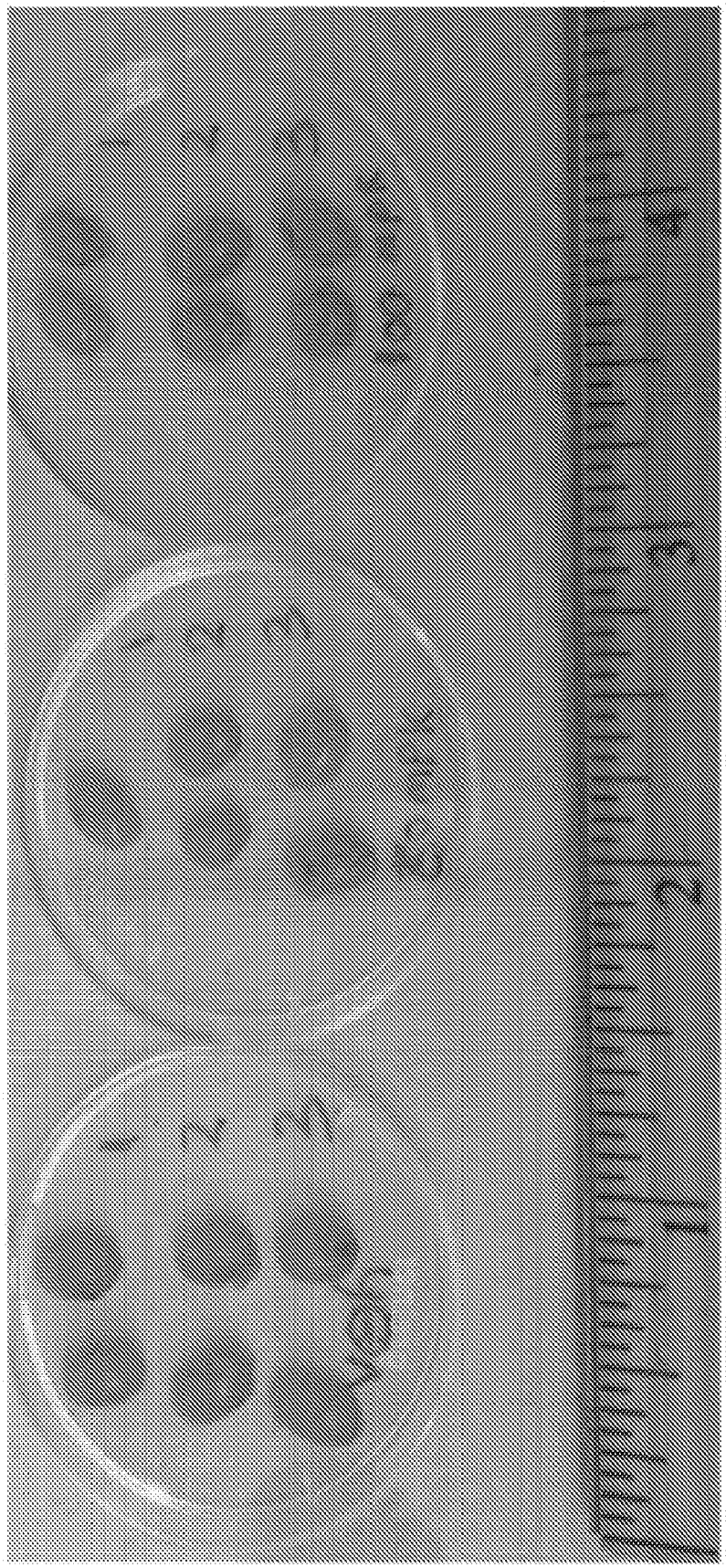


FIG. 18