

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 860 949**

(51) Int. Cl.:

C07D 241/22 (2006.01)
C07D 241/18 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.05.2014 PCT/US2014/037110**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.11.2014 WO14182789**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2014 E 14794084 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2021 EP 2994457**

(54) Título: **Formulaciones farmacéuticas radiomitigadoras**

(30) Prioridad:

07.05.2013 US 201361820447 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.10.2021

(73) Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607-5200, US**

(72) Inventor/es:

**MCBRIDE, WILLIAM y
MICEWICZ, EWA**

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 860 949 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones farmacéuticas radiomitigadoras

Antecedentes**Radiomitigación**

5 Los trágicos accidentes de la central nuclear de Fukushima, Japón, provocaron graves fugas de yodo-131 y cesio-137 radiactivos y una posterior exposición generalizada a la radiación. Además, el uso y almacenamiento mundial de radiactividad está aumentando rápidamente. Se usan millones de fuentes selladas radiactivas en todo el mundo para aplicaciones comerciales legítimas y beneficiosas, tales como el tratamiento del cáncer, la esterilización de alimentos y sangre, la exploración petrolera, la generación remota de electricidad, la radiografía y la investigación científica.

10 Estas aplicaciones utilizan isótopos tales como cesio-137, cobalto-60, estroncio-90, americio-241, iridio-192, plutonio-238, plutonio-239, curio-244, radio-226 y californio-252. Muchas de estas fuentes radiológicas en sitios de todo el mundo ya no son necesarias y han sido abandonadas o están obsoletas; otras están mal vigiladas, lo que hace que el riesgo de robo o sabotaje sea significativo. Actualmente, hay decenas de miles de ubicaciones civiles en todo el mundo con material radiactivo, de las cuales aproximadamente 5.000 contienen fuentes de 1.000 curies o más (Office of Global Threat Reduction (NA-21). GTR1 Strategic Plan, fecha de publicación enero de 2007. 955 L'Enfant Plaza, Washington, DC 20585. Iliopoulos, Ioanna et al The Office of Global Threat Reduction: reducing the global threat from radiological dispersal devices.2007. JNMM Volumen 35 Edición 3 págs. 36-40). Más allá de las preocupaciones de seguridad pública están las implicaciones clínicas del uso de radiación.

20 Fuera de la clínica de radioterapia, también existe una relevancia significativa para identificar y caracterizar compuestos novedosos que protejan a las células de la muerte celular inducida por la radiación.

Fundamental para la exposición a la radiación y la lesión son las roturas de la cadena de ADN, que dan como resultado inestabilidad genética y delecciones de ADN que están implicadas en la muerte celular, disfunción celular, así como consecuencias a largo plazo tales como defectos de nacimiento y cáncer.

25 Es importante el descubrimiento de compuestos que sean capaces de mitigar el proceso de daño tisular normal por radiación durante la radioterapia, accidentes o ataques terroristas. La mayoría de los tratamientos disponibles actualmente para la exposición a la radiación son captadores de radicales libres que reducen el daño inicial del ADN inducido por la radiación y funcionan mejor si se añaden justo antes o en el momento de la irradiación. Debido a esto, estos compuestos no son contramedidas prácticas en un incidente de radiación. En ese caso, es importante la búsqueda de radiomitigadores, agentes con una eficacia fuerte y prolongada, una amplia especificidad y una toxicidad mínima que podrían proteger a una gran población en caso de una emergencia radiológica.

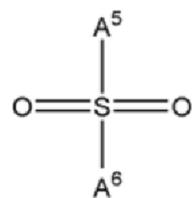
30 El documento WO2006/065646A1 describe compuestos de 1,1-diÓxido de bencisotiazol y su uso en el tratamiento de trastornos causados o exacerbados por la actividad del receptor vanilloide. El documento US4159331A describe [1-sustituido-4-(quinolinilaminofenil)sulfoni]piperazinas y su uso como antihipertensivos, Parai et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2007) 18 (2), 776-781, describen el diseño, la síntesis y la actividad antipalúdica de derivados de benceno e isoquinolina sulfonamida. Mukaiyama et al, Chemistry Letters, 2005, Vol. 34, N.º, 12, 1644-1645, describen la preparación de compuestos cíclicos que contienen nitrógeno a partir de p-nitrobencenosulfonamida, bisfosfinitas y 1-azidoadamantano. Martyn et al Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2010) 20 (1) 218-221 describen la actividad antiplasmoidal de dos piperazina sulfonamidas. Zai Gang Luo et al, Chinese Chemical Letters (2009) 20 (7) 789-792 describen derivados del ácido 6-sulfamoil-4-oxoquinolin-3-carboxílico y su uso como antagonistas de la integrasa con actividad anti-VIH. El documento US2004/138206A1 describe derivados de sulfonamida e intermedios de los mismos y su uso como inhibidores de la angiogénesis.

Compendio de la invención

35 En el presente documento se describen compuestos que tienen estructuras como se describen en la presente memoria. Determinados compuestos son radiomitigadores y, por lo tanto, pueden usarse en la prevención, la mitigación y el tratamiento de lesiones por radiación y otras afecciones médicas relacionadas con la exposición a radiación ionizante.

40 Los compuestos objeto también son útiles para tratar o prevenir enfermedades inflamatorias y para tratar o prevenir el cáncer u otras afecciones hiperproliferativas.

45 En el presente documento se describen compuestos representados por la fórmula general I o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Fórmula I

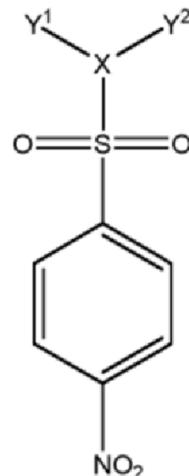
en donde:

A^5 es una amina secundaria o terciaria (es decir, formando así una sulfonamida), y

- 5 A^6 es un grupo arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir, preferiblemente en donde el grupo arilo o heteroarilo lleva al menos un sustituyente que incluye un sustituyente nitrógeno, p. ej., dispuesto en una posición distal al sulfonilo.

Opcionalmente, A^5 es una amina heterocíclica, tal como un anillo de piperidina, piperazina o morfolina, mientras que en otras opciones, la amina es acíclica y/o el átomo de nitrógeno unido al sulfonilo no está incluido en ningún anillo que pueda estar presente en A^5 .

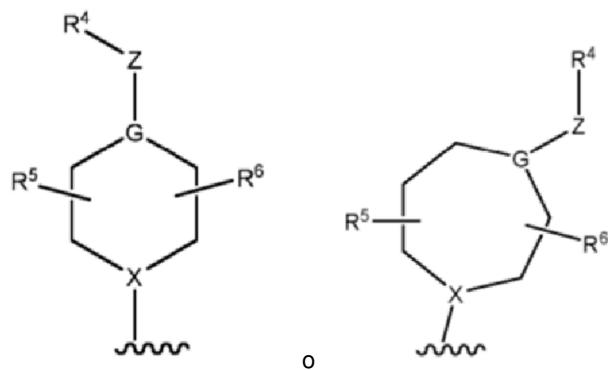
- 10 La invención proporciona compuestos representados por la fórmula general II para su uso en el tratamiento de (i) la inflamación, (ii) la radiación en lesiones por exposición a radiación ionizante o (iii) el cáncer:



Fórmula II

en donde:

- 15 Y^1 e Y^2 tomados junto con X forman



en donde

X es N;

GN;

Z está ausente o es prop-2-en-ilo, y

R⁴ se selecciona de fenilo, 4-fluorofenilo y 3-clorofenilo, y

5 R⁵ y R⁶ están cada uno independientemente ausentes o son alquilo inferior, en donde el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la estructura de uno de los compuestos 1 - 4. Sin embargo, en determinadas realizaciones preferidas de los compuestos para su uso descritos en la presente memoria, se excluyen los compuestos 1-4.

10 En el presente documento también se describen profármacos de los compuestos de fórmula I o II, p. ej., en donde un hidroxilo en el compuesto precursor se presenta como un éster o un carbonato, o el ácido carboxílico presente en el compuesto precursor se presenta como un éster. Un profármaco puede metabolizarse en el compuesto precursor activo *in vivo* (p. ej., el éster se hidroliza en el correspondiente hidroxilo o ácido carboxílico).

15 Opcionalmente, los compuestos para su uso en la invención pueden ser racémicos. Opcionalmente, los compuestos para su uso en la invención pueden estar enriquecidos en un enantiómero. Por ejemplo, un compuesto para su uso en la invención puede tener más del 30 % de e.e., el 40 % de e.e., el 50 % de e.e., el 60 % de e.e., el 70 % de e.e., el 80 % de e.e., el 90 % de e.e., o incluso el 95 % o más de e.e. En determinadas opciones, los compuestos para su uso en la invención pueden tener más de un estereocentro. En algunas de estas opciones, los compuestos para su uso en la invención pueden estar enriquecidos en uno o más diastereómeros. Por ejemplo, un compuesto para su uso en la invención puede tener más del 30 % e.d., el 40 % de e.d., el 50 % de e.d., el 60 % de e.d., el 70 % de e.d., el 80 % de e.d., el 90 % de e.d., o incluso el 95 % o más de e.d.

20 También se describen en la presente memoria métodos de tratamiento con un compuesto de fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones, la preparación terapéutica puede estar enriquecida para proporcionar predominantemente un enantiómero de un compuesto (p. ej., de fórmula I o II). Una mezcla enriquecida enantioméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos el 60 por ciento en moles de un enantiómero, o más preferiblemente al menos el 75, 90, 95 o incluso el 99 por ciento en moles. Opcionalmente, el compuesto enriquecido en un enantiómero está sustancialmente libre del otro enantiómero, en donde sustancialmente libre significa que la sustancia en cuestión constituye menos del 10 %, o menos del 5 %, o menos del 4 %, o menos del 3 %, o menos del 2 %, o menos del 1 % en comparación con la cantidad del otro enantiómero, p. ej., en la composición o mezcla de compuestos. Por ejemplo, si una composición o mezcla de compuestos contiene 98 gramos de un primer enantiómero y 2 gramos de un segundo enantiómero, se diría que contiene el 98 por ciento en moles del primer enantiómero y solo el 2 % del segundo enantiómero.

25 Opcionalmente, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un diastereómero de un compuesto (p. ej., de fórmula I o II). Una mezcla enriquecida diastereoméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos el 60 por ciento en moles de un diastereómero, o más preferiblemente al menos el 75, 90, 95 o incluso el 99 por ciento en moles.

30 Opcionalmente, la presente invención se refiere a métodos de tratamiento con un compuesto de fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Opcionalmente, la preparación terapéutica puede estar enriquecida para proporcionar predominantemente un enantiómero de un compuesto (p. ej., de fórmula I o II). Una mezcla enriquecida enantioméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos el 60 por ciento en moles de un enantiómero, o más preferiblemente al menos el 75, 90, 95 o incluso el 99 por ciento en moles. Opcionalmente, el compuesto enriquecido en un enantiómero está sustancialmente libre del otro enantiómero, en donde sustancialmente libre significa que la sustancia en cuestión constituye menos del 10 %, o menos del 5 %, o menos del 4 %, o menos del 3 %, o menos del 2 %, o menos del 1 % en comparación con la cantidad del otro enantiómero, p. ej., en la composición o mezcla de compuestos. Por ejemplo, si una composición o mezcla de compuestos contiene 98 gramos de un primer enantiómero y 2 gramos de un segundo enantiómero, se diría que contiene el 98 por ciento en moles del primer enantiómero y solo el 2 % del segundo enantiómero.

35 Opcionalmente, la preparación terapéutica puede estar enriquecida para proporcionar predominantemente un diastereómero de un compuesto (p. ej., de fórmula I o II). Una mezcla enriquecida diastereoméricamente puede comprender, por ejemplo, al menos el 60 por ciento en moles de un diastereómero, o más preferiblemente al menos el 75, 90, 95 o incluso el 99 por ciento en moles.

40 También se describe en la presente memoria una preparación farmacéutica adecuada para su uso en un paciente humano, que comprende cualquiera de los compuestos mostrados anteriormente (p. ej., un compuesto de fórmula I o II) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Opcionalmente, las preparaciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una afección o enfermedad como se describe en la presente memoria. Opcionalmente, las preparaciones farmacéuticas tienen una actividad pirógena suficientemente baja para ser adecuadas para su uso

en un paciente humano.

Los compuestos de cualquiera de las estructuras anteriores pueden usarse en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección descrita en la presente memoria.

En determinadas opciones, los compuestos de Fórmula I o II mitigan el daño tisular inducido por la exposición a radiación ionizante y/o inhiben la inflamación.

5 También se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria y un excipiente o disolvente farmacéuticamente aceptable. En determinadas opciones, una composición farmacéutica puede comprender un profármaco de un compuesto como se describe en la presente memoria.

10 También se describe en la presente memoria un método para mitigar el efecto de la radiación ionizante en una célula, órgano, tejido u organismo al poner en contacto la célula, órgano, tejido u organismo con al menos un compuesto mostrado en la Tabla 1. La célula, órgano, tejido u organismo puede ponerse en contacto con un compuesto mostrado en la Tabla 1 antes, durante o después de la exposición a la radiación ionizante.

15 En algunas realizaciones, el compuesto para su uso en la invención puede administrarse de forma profiláctica, es decir, antes de la exposición a radiación ionizante, por ejemplo, antes de la radioterapia contra el cáncer o rayos X. En algunas realizaciones, el compuesto se puede administrar durante la exposición o tras la exposición repetida a radiación ionizante. En algunas realizaciones, el compuesto se puede administrar después de la exposición a radiación ionizante, o después del inicio de la exposición a la radiación.

20 Cuando se administra un compuesto de Fórmula II a un organismo, el compuesto se puede administrar por cualquier medio adecuado. En algunas realizaciones, los compuestos o formulaciones se administran por vía oral. En algunas realizaciones, los compuestos o formulaciones son para administración mediante inyección, p. ej., inyecciones subcutáneas, parenterales o intravenosas. En algunas realizaciones, el compuesto puede administrarse en combinación con otros mitigadores potenciales. En determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmula II se administran junto con otras terapias, tales como radioterapia, otros compuestos antiinflamatorios u otros fármacos anticancerosos.

25 Definiciones

30 Los términos "un", "una", "el/la" y referencias similares usadas en el contexto de la descripción de la presente invención debe interpretarse que incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en la presente memoria o que el contexto lo contradiga claramente. Todos los métodos descritos en la presente memoria pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otro modo en la presente memoria o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje de ejemplo (p. ej., "tal como") proporcionado en la presente memoria está destinado simplemente a iluminar mejor la presente invención y no supone una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje en la presente memoria descriptiva debe interpretarse como indicativo de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la puesta en práctica de la invención.

35 El término "acilo" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)-, preferiblemente alquilC(O)-.

El término "acilamino" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede representarse, por ejemplo, por la fórmula hidrocarbiloC(O)NH-.

40 El término "aciloxi" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)O-, preferiblemente alquilC(O)O-.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo inferior, que tiene un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, *terc*-butoxi y similares.

El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede estar representado por la fórmula general alquil-O-alquilo.

45 El término "alquenilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace y pretende incluir tanto "alquenilos sin sustituir" como "alquenilos sustituidos", refiriéndose estos últimos a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Dichos sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que se incluyen o no en uno o más dobles enlaces. Además, dichos sustituyentes incluyen todos los contemplados para los grupos alquilo, como se analiza a continuación, excepto cuando la estabilidad sea prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo por uno o más grupos alquilo, carbociclico, arilo, heterociclico o heteroarilo.

50 Un grupo "alquilo" o "alcano" es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que está completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 10 a menos que se defina de otro modo. Los ejemplos de grupos

alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada se denomina también un grupo "alquilo inferior". Un grupo alquilo con dos valencias abiertas se denomina a veces grupo alquieno, tal como metileno, etileno, propileno y similares.

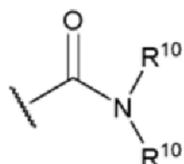
- 5 El término "C_{x-y}" cuando se usa junto con un resto químico, tal como, acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, pretende incluir grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos hidrocarburo saturados sin sustituir, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena. Alquilo C₀ indica un hidrógeno cuando el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Los términos "alquenilo C_{2-y}" y "alquinilo C_{2-y}" se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o sin sustituir que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente. Cuando se aplica a los heteroalquilos, "C_{x-y}" indica que el grupo contiene de x a y carbonos y heteroátomos en la cadena. Cuando se aplica a estructuras carbocíclicas, tales como grupos arilo y cicloalquilo, "C_{x-y}" indica que el anillo comprende de x a y átomos de carbono. Cuando se aplica a estructuras heterocíclicas, tales como grupos heteroarilo y heterociclico, "C_{x-y}" indica que el anillo contiene de x a y carbonos y heteroátomos. Cuando se aplica a grupos, tales como grupos aralquilo y heterocicliclalquilo, que tienen componentes tanto de anillo como de cadena, "C_{x-y}" indica que el anillo y la cadena juntos contienen de x a y átomos de carbono y, según corresponda, heteroátomos.

El término "alquilamino", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

- 20 El término "alquiltio", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede estar representado por la fórmula general alquilS-.

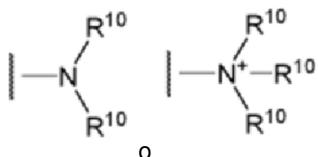
- 25 El término "alquinilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace y pretende incluir tanto "alquinilos sin sustituir" como "alquinilos sustituidos", refiriéndose estos últimos a restos alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquinilo. Dichos sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que se incluyen o no en uno o más triples enlaces. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquinilo por uno o más grupos alquilo, carbociclico, arilo, heterociclico o heteroarilo.

El término "amida", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo



- 30 en donde cada R¹⁰ representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos R¹⁰ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para completar un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular.

Los términos "amina" y "amino" se reconocen en la técnica y se refieren tanto a aminas sin sustituir como sustituidas y sales de las mismas, p. ej., un resto que puede estar representado por



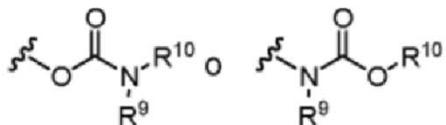
- 35 en donde cada R¹⁰ representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos R¹⁰ se toman junto con el átomo de N al que están unidos para completar un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular.

El término "aminoalquilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

El término "aralquilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

- 40 El término "arilo", como se emplea en esta memoria, incluye grupos aromáticos de un solo anillo sustituidos o sin sustituir en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferiblemente un anillo de 6 miembros. El término "arilo" también incluye sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en donde al menos uno de los anillos es aromático, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

El término "carbamato" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo



en donde R⁹ y R¹⁰ representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, tal como un grupo alquilo, o R⁹ y R¹⁰ tomados junto con el átomo o átomos intermedios completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular.

Los términos "carbociclo" y "carbocíclico", como se emplean en esta memoria, se refieren a un anillo saturado o insaturado en el que cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye tanto carbociclos aromáticos como carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen tanto anillos de cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono están saturados, como anillos de cicloalqueno, que contienen al menos un doble enlace. "Carbociclo" incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "carbociclo condensado" se refiere a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo condensado puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Por ejemplo, un anillo aromático, p. ej., fenilo, puede fusionarse con un anillo saturado o insaturado, p. ej., ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, cuando lo permita la valencia, se incluye en la definición de carbocíclico. Los "carbociclos" de ejemplo incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los carbociclos fusionados de ejemplo incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los "carbociclos" pueden estar sustituidos en una o más posiciones capaces de llevar un átomo de hidrógeno.

Un grupo "cicloalquilo" es un hidrocarburo cíclico que está completamente saturado. "Cicloalquilo" incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono, más típicamente de 3 a 8 átomos de carbono a menos que se defina de otro modo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico se puede seleccionar de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. El término "cicloalquilo condensado" se refiere a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico condensado se puede seleccionar de anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un grupo "cicloalquenilo" es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más dobles enlaces.

El término "carbociclolalquilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

El término "carbonato" se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo -OCO₂-R¹⁰, en donde R¹⁰ representa un grupo hidrocarbilo.

El término "carboxi", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo representado por la fórmula -CO₂H.

El término "éster", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo -C(O)OR¹⁰ en donde R¹⁰ representa un grupo hidrocarbilo.

El término "éter", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo hidrocarbilo unido a través de un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. Por consiguiente, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser simétricos o asimétricos. Ejemplos de éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y aril-O-heterociclo. Los éteres incluyen grupos "alcoxialquilo", que pueden estar representados por la fórmula general alquil-O-alquilo.

Los términos "halo" y "halógeno", como se emplean en esta memoria, significan halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.

Los términos "hetarylalquilo" y "heteroarylalquilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetaryl.

El término "heteroalquilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, en donde no hay dos heteroátomos adyacentes. De manera análoga a los grupos alquilo, los grupos heteroalquilo con dos valencias abiertas se denominan a veces grupos heteroalquieno. Preferiblemente, los heteroátomos en los grupos heteroalquilo se seleccionan de O y N.

Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" incluyen estructuras de anillo único aromáticas sustituidas o sin sustituir, preferiblemente, anillos de 5 a 7 miembros, más preferiblemente, anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras anulares

incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heteroarilo" y "hetarilo" también incluyen sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina y pirimidina y similares.

El término "heteroátomo", como se emplea en esta memoria, significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos "heterociclico", "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a estructuras anulares no aromáticas sustituidas o sin sustituir, preferiblemente, anillos de 3 a 10 miembros, más preferiblemente, anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos "heterociclico" y "heterocíclico" también incluyen sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Los grupos heterociclico incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.

El término "heterociclicalquilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

El término "hidrocarbilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo que está unido a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y típicamente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y un esqueleto de carbono principalmente, pero opcionalmente puede incluir heteroátomos. Por lo tanto, grupos tales como metilo, etoxietilo, 2-piridilo y trifluorometilo se consideran hidrocarbilo para los fines de esta solicitud, pero los sustituyentes tales como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y etoxi (que está unido a través de oxígeno, no carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclico, alquilo, alquenilo, alquinilo y combinaciones de los mismos.

El término "hidroxialquilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxi.

El término "inferior", cuando se usa junto con un resto químico, tal como, acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, pretende incluir grupos donde hay diez o menos átomos distintos de hidrógeno en el sustituyente, preferiblemente seis o menos. Un "alquilo inferior", por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos átomos de carbono, preferiblemente seis o menos. En determinadas opciones, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi definidos en la presente memoria son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en las referencias hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, los átomos dentro del grupo arilo no se cuentan cuando se cuentan los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

Los términos "policiclico", "policiclo" y "policíclico" se refieren a dos o más anillos (p. ej., cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos) en los que dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos, p. ej., los anillos son "anillos condensados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o sin sustituir. En determinadas opciones, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferiblemente de 5 a 7.

Cuando un sustituyente policíclico está unido a través de un anillo de arilo o heteroarilo, ese sustituyente puede denominarse en la presente memoria como grupo arilo o heteroarilo, mientras que si el sustituyente policíclico está unido a través de un grupo cicloalquilo o heterociclico, ese sustituyente puede denominarse en la presente memoria como grupo cicloalquilo o heterociclico. A modo de ejemplo, un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo sería un grupo cicloalquilo, mientras que un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo sería un grupo arilo.

El término "siliolo" se refiere a un resto de silicio con tres restos de hidrocarbilo unidos al mismo.

El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos o heteroátomos del resto. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución es según la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y de que la sustitución da como resultado un compuesto estable, p. ej., que no experimenta espontáneamente la transformación tal como por redistribución, ciclación, eliminación, etc. Como se emplea en esta memoria, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos.

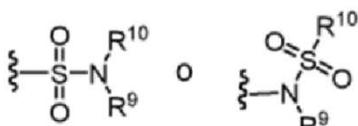
En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferente para los compuestos orgánicos adecuados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos, tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en la presente memoria que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en la presente memoria, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxcarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un

fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquilitio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoílo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclico, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica entenderán que los sustituyentes pueden estar ellos mismos sustituidos, si es apropiado. A menos que se indique específicamente como "sin sustituir", se entiende que las referencias a restos químicos en la presente memoria incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o resto "arilo" incluye implícitamente variantes tanto sustituidas como sin sustituir.

5

El término "sulfato" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-OSO_3H$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfonamida" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas generales



10

en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, tal como alquilo, o R^9 y R^{10} tomados junto con el átomo o átomos intermedios completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular.

El término "sulfóxido" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-S(O)-R^{10}$, en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

15

El término "sulfonato" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo SO_3H , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El término "sulfona" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-S(O)_2-R^{10}$, en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

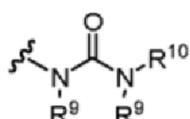
El término "tioalquilo", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

El término "tioéster", como se emplea en esta memoria, se refiere a un grupo $-C(O)SR^{10}$ o $-SC(O)R^{10}$ en donde R^{10} representa un hidrocarbilo.

20

El término "tioéter", como se emplea en esta memoria, es equivalente a un éter, en donde el oxígeno se reemplaza por un azufre.

El término "urea" se reconoce en la técnica y puede representarse mediante la fórmula general



25

en donde R^9 y R^{10} representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo, tal como alquilo, o la aparición de R^9 junto con R^{10} y el átomo o átomos intermedios completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular.

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Típicamente, un grupo protector puede eliminarse selectivamente según se deseé durante el transcurso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene & Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3^a Ed, 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et al, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vol. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de nitrógeno representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *terc*-butoxicarbonilo (BOC), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etasulfonilo ("TES"), tritilo y grupo tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("FMOC"), nitro-veratríloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde el grupo hidroxilo está acilado (esterificado) o alquilado, tales como éteres bencílicos y tritílicos, así como éteres alquílicos, éteres de tetrahidropiranilo, éteres de trialquilsililo (p. ej., grupos TMS o TIPS), éteres de glicol, tales como derivados de etilenglicol y propilenglicol y éteres alílicos.

30

Como se emplea en esta memoria, un agente terapéutico que "previene" un trastorno o afección se refiere a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o afección en la muestra tratada en relación con una muestra de control no tratada, o retrasa la aparición o reducción de la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o afección en relación con la muestra de control no tratada.

35

El término "tratar" incluye tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. El término tratamiento "profiláctico o terapéutico" está reconocido en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (p. ej., una enfermedad u otro estado no

40

deseado del animal huésped), entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que si se administra después manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de la misma).

- 5 El término "profármaco" pretende incluir compuestos que, en condiciones fisiológicas, se convierten en los agentes terapéuticamente activos de la presente invención (p. ej., un compuesto de fórmula I o II). Un método común para preparar un profármaco es incluir uno o más restos seleccionados que se hidrolizan en condiciones fisiológicas para revelar la molécula deseada. En otras opciones, el profármaco se convierte mediante una actividad enzimática del animal huésped. Por ejemplo, los ésteres o carbonatos (p. ej., ésteres o carbonatos de alcoholes o ácidos carboxílicos) 10 son opciones para profármacos. Opcionalmente, algunos o todos los compuestos de fórmula I o II en una formulación representada anteriormente se pueden reemplazar por el profármaco adecuado correspondiente, p. ej., en donde un hidroxilo en el compuesto precursor se presenta como un éster o un carbonato, o el ácido carboxílico presente en el compuesto precursor se presenta como un éster.

Composiciones farmacéuticas

- 15 Las composiciones y métodos descritos en la presente memoria se pueden utilizar para tratar a un individuo que lo necesite. En determinadas opciones, el individuo es un mamífero, tal como un ser humano, o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un ser humano, la composición o el compuesto se administran preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto como se describe en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se 20 conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua o solución salina tamponada fisiológicamente u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, glicerol, aceites tales como aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables. Preferiblemente, cuando dichas composiciones farmacéuticas son para administración humana, particularmente para vías de administración invasivas (es decir, vías, tales como inyección o implantación, que evitan el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está exenta de pirógenos o 25 sustancialmente exenta de pirógenos. Los excipientes se pueden elegir, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o para dirigirse selectivamente a una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede estar en forma de unidad de dosificación tal como un comprimido, cápsula (incluyendo cápsula de espolvorear y cápsula de gelatina), gránulo, liófilo para reconstitución, polvo, solución, jarabe, suppositorio, inyección 30 o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de administración transdérmica, p. ej., un parche cutáneo.

Una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad suficiente para permitir la administración habitual a un individuo. En determinadas opciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede comprender, p. ej., al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 30 mg, al menos 35 mg, al menos 40 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 55 mg, al menos 60 mg, al menos 65 mg, al menos 70 mg, al menos 75 mg, al menos 80 mg, al menos 85 mg, al menos 90 mg, al menos 95 mg, o al menos 100 mg de un compuesto terapéutico. En determinadas opciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede comprender, p. ej., al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 20 mg, al menos 25 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 200 mg, al menos 300 mg, al menos 400 mg, al menos 500 mg, al menos 600 mg, al menos 700 mg, al menos 800 mg, 35 al menos 900 mg, al menos 1.000 mg, al menos 1.100 mg, al menos 1.200 mg, al menos 1.300 mg, al menos 1.400 mg, o al menos 1.500 mg de un compuesto terapéutico. Aún en otras opciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede estar comprendida en el intervalo de, p. ej., aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 mg a 40 aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 850 mg a aproximadamente 1.200 mg, o de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 1.500 mg. Aún en 45 determinadas opciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede estar comprendida en el intervalo de, p. ej., aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 50 mg a 50 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 50 mg a 55 aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1.000 mg, o 60 de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg.

Una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede comprender un disolvente, emulsión u otro

diluyente en una cantidad suficiente para disolver un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria. En determinadas opciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede comprender un disolvente, emulsión o diluyente en una cantidad de, p. ej., menos de aproximadamente el 90 % (v/v), menos de aproximadamente el 80 % (v/v), menos de aproximadamente el 70 % (v/v), menos de aproximadamente el 65 % (v/v), menos de aproximadamente el 60 % (v/v), menos de aproximadamente el 55 % (v/v), menos de aproximadamente el 50 % (v/v), menos de aproximadamente el 45 % (v/v), menos de aproximadamente el 40 % (v/v), menos de aproximadamente el 35 % (v/v), menos de aproximadamente el 30 % (v/v), menos de aproximadamente el 25 % (v/v), menos de aproximadamente el 20 % (v/v), menos de aproximadamente el 15 % (v/v), menos de aproximadamente el 10 % (v/v), menos de aproximadamente el 5 % (v/v), o menos de aproximadamente el 1 % (v/v). En determinadas opciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede comprender un disolvente, emulsión u otro diluyente en una cantidad en un intervalo de, p. ej., aproximadamente el 1 % (v/v) al 90 % (v/v), de aproximadamente el 1 % (v/v) al 70 % (v/v), de aproximadamente el 1 % (v/v) al 60 % (v/v), de aproximadamente el 1 % (v/v) al 50 % (v/v), de aproximadamente el 1 % (v/v) al 40 % (v/v), de aproximadamente el 1 % (v/v) al 30 % (v/v), de aproximadamente el 1 % (v/v) al 20 % (v/v), de aproximadamente el 1 % (v/v) al 10 % (v/v), de aproximadamente el 2 % (v/v) al 50 % (v/v), de aproximadamente el 2 % (v/v) al 40 % (v/v), de aproximadamente el 2 % (v/v) al 30 % (v/v), de aproximadamente el 2 % (v/v) al 20 % (v/v), de aproximadamente el 2 % (v/v) al 10 % (v/v), de aproximadamente el 4 % (v/v) al 50 % (v/v), de aproximadamente el 4 % (v/v) al 40 % (v/v), de aproximadamente el 4 % (v/v) al 30 % (v/v), de aproximadamente el 4 % (v/v) al 20 % (v/v), de aproximadamente el 4 % (v/v) al 10 % (v/v), de aproximadamente el 6 % (v/v) al 50 % (v/v), de aproximadamente el 6 % (v/v) al 40 % (v/v), de aproximadamente el 6 % (v/v) al 30 % (v/v), de aproximadamente el 6 % (v/v) al 20 % (v/v), de aproximadamente el 6 % (v/v) al 10 % (v/v), de aproximadamente el 8 % (v/v) al 50 % (v/v), de aproximadamente el 8 % (v/v) al 40 % (v/v), de aproximadamente el 8 % (v/v) al 30 % (v/v), de aproximadamente el 8 % (v/v) al 20 % (v/v), de aproximadamente el 8 % (v/v) al 15 % (v/v), o de aproximadamente el 8 % (v/v) al 12 % (v/v).

La concentración final de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria en una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede ser de cualquier concentración adecuada. En determinadas opciones, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas opciones, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede ser de, p. ej., al menos 0,00001 mg/ml, al menos 0,0001 mg/ml, al menos 0,001 mg/ml, al menos 0,01 mg/ml, al menos 0,1 mg/ml, al menos 1 mg/ml, al menos 10 mg/ml, al menos 25 mg/ml, al menos 50 mg/ml, al menos 100 mg/ml, al menos 200 mg/ml, al menos 500 mg/ml, al menos 700 mg/ml, al menos 1.000 mg/ml, o al menos 1.200 mg/ml. En determinadas opciones, la concentración de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria en la solución puede ser de, p. ej., como máximo 1.000 mg/ml, como máximo 1.100 mg/ml, como máximo 1.200 mg/ml, como máximo 1.300 mg/ml, como máximo 1.400 mg/ml, como máximo 1.500 mg/ml, como máximo 2.000 mg/ml, como máximo 2.000 mg/ml, o como máximo 3.000 mg/ml. En determinadas opciones, la concentración final de un compuesto terapéutico en una composición farmacéutica puede estar en un intervalo de, p. ej., aproximadamente 0,00001 mg/ml a aproximadamente 3.000 mg/ml, de aproximadamente 0,0001 mg/ml a aproximadamente 3.000 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 3.000 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 3.000 mg/ml, de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 3.000 mg/ml, de aproximadamente 250 mg/ml a aproximadamente 3.000 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 3.000 mg/ml, de aproximadamente 750 mg/ml a aproximadamente 3.000 mg/ml, de aproximadamente 1.000 mg/ml a aproximadamente 3.000 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 2.000 mg/ml, de aproximadamente 250 mg/ml a aproximadamente 2.000 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 2.000 mg/ml, de aproximadamente 750 mg/ml a aproximadamente 2.000 mg/ml, de aproximadamente 1.000 mg/ml a aproximadamente 2.000 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 1.500 mg/ml, de aproximadamente 250 mg/ml a aproximadamente 1.500 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 1.500 mg/ml, de aproximadamente 750 mg/ml a aproximadamente 1.500 mg/ml, de aproximadamente 1.000 mg/ml a aproximadamente 1.200 mg/ml, de aproximadamente 250 mg/ml a aproximadamente 1.200 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 1.200 mg/ml, de aproximadamente 750 mg/ml a aproximadamente 1.200 mg/ml, de aproximadamente 1.000 mg/ml a aproximadamente 1.200 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 250 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 750 mg/ml, de aproximadamente 750 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 250 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 0,00001 mg/ml a aproximadamente 0,0001 mg/ml, de aproximadamente 0,0001 mg/ml a aproximadamente 0,001 mg/ml, de aproximadamente 0,00001 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml, de aproximadamente 0,00001 mg/ml a aproximadamente 1 mg/ml, de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 0,01 mg/ml, de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 0,1 mg/ml, de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, o de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml.

En determinadas opciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria generalmente está en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día.

En determinadas opciones, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en este documento puede ser de, p. ej., al menos 0,001 mg/kg/día, al menos 0,01 mg/kg/día, al menos 0,1 mg/kg/día, al menos 1,0 mg/kg/día, al menos 5,0 mg/kg/día, al menos 10 mg/kg/día, al menos 15 mg/kg/día, al menos 20 mg/kg/día, al menos 25 mg/kg/día, al menos 30 mg/kg/día, al menos 35 mg/kg/día, al menos 40 mg/kg/día, al menos 45 mg/kg/día, o al menos 50 mg/kg/día. En determinadas opciones, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria puede estar en el intervalo de, p. ej., aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. Aún en otros aspectos de esta opción, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria puede estar en el intervalo de, p. ej., 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560

En otros aspectos de esta opción, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria puede estar en el intervalo de, p. ej., aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día. En determinadas opciones, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria puede estar en el intervalo de, p. ej., aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 35 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 45 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, o de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día.

En formulaciones líquidas y semisólidas, una concentración de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria típicamente puede estar entre aproximadamente 50 mg/ml y aproximadamente 1.000 mg/ml. En determinadas opciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia terapéutica descrita en la presente memoria puede ser de, p. ej., aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 300 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 700 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 700 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 700 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 800 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 800 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 900 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml.

aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 200 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 400 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 300 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 500 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 400 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 500 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 600 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml, de aproximadamente 800 mg/ml a aproximadamente 900 mg/ml, de aproximadamente 800 mg/ml a aproximadamente 1.000 mg/ml.

Breve descripción de las figuras

La **figura 1** muestra la capacidad de determinados compuestos para su uso en la invención para mitigar la apoptosis inducida por radiación *in vitro* en relación con los valores de control.

La **figura 2** muestra la mitigación contra la letalidad por radiación de todo el cuerpo *in vivo* por el compuesto 1 (figura 2A), compuesto 2 (figura 2B), compuesto 3 (figura 2C), compuesto 4 (figura 2D), compuesto 5 (figura 2E).

La **figura 3** muestra los experimentos de respuesta a la dosis para los compuestos 2 (5355512) y 3 (5346360) en ratones macho C3H y ratones hembra C57B1/6.

La **figura 4** muestra los experimentos de respuesta a la dosis para los compuestos 2 (5355512) y 3 (5346360) cuando se aumentaron a 25 mg/kg (**figura 4A** y **4B**) y si la dosis del compuesto 2 (5355512) se administró después de 24 horas (D1), 48 horas (D2) y 72 horas (D3) (**figura 4C**).

La **figura 5** muestra la respuesta a la dosis cuando los compuestos 2 (5355512) y 3 (5346360) se administran por sonda oral.

La **figura 6** muestra el análisis Probit del efecto de variación de la dosis de radiación con los compuestos 2 (5355512), 3 (5346360) y 5 (5116319).

La **figura 7** muestra la mitigación contra la letalidad por radiación de todo el cuerpo *in vivo* por análogos del compuesto 2 (5355512).

La **figura 8** muestra la reducción de la apoptosis inducida por radiación con la administración de determinados compuestos para su uso en la invención.

La **figura 9** muestra los resultados del ensayo de citometría de flujo que demuestran la capacidad de los compuestos activos para mitigar la apoptosis inducida por radiación en relación con los compuestos inactivos.

La **figura 10** muestra que los compuestos 2 (5355512) y 3 (5346360) inhiben la producción de TNF- α cuando se añaden a macrófagos peritoneales estimulados 1 hora después del LPS medido por ELISA (**figura 10A**) y otros compuestos para su uso en la invención que fueron capaces de inhibir la producción de TNF- α (**figura 10B**).

La **figura 11** muestra que los compuestos 2 (5355512) y 3 (5346360) inhiben la expresión de ARNm de TNF- α y otras citocinas, cuando se añaden a macrófagos derivados de la médula ósea 1 hora después del LPS medido por RT-PCR.

La **figura 12** muestra cómo el compuesto 2 (5355512) induce a los macrófagos peritoneales a producir TNF- α en respuesta al lipopolisacárido (LPS).

La **figura 13** muestra que el compuesto 2 (5355512) aumenta las UFC endógenas totales en los bazo (**figura 13A**) y las UFC endógenas promedio por bazo (**figura 13B**) 10 días después de diversas dosis de irradiación de todo el cuerpo (WBI).

La **figura 14** muestra los resultados del ensayo *in vivo* con el compuesto 2 (5355512) en ratones C57B1/6 que fueron irradiados con 16 y 18 Gy por vía abdominal.

La **figura 15** muestra la mitigación de la neumonitis por radiación y la fibrosis después de la irradiación torácica local en ratones C3H con neumonitis (**figura 15A**) y ratones C57B1/6 con fibrosis (**figura 15B**).

La **figura 16** muestra los efectos de determinados compuestos para su uso en la invención sobre el crecimiento de colonias pulmonares tumorales *in vivo* y sobre la respuesta a la radiación.

Descripción detallada

Los compuestos que se muestran en la Tabla 1 mitigan los efectos de la radiación ionizante, inhiben la inflamación y son útiles para tratar el cáncer y otros trastornos hiperproliferativos. Las formulaciones farmacéuticas que utilizan los compuestos que se muestran en la Tabla 1 tienen potencial para mejorar el resultado de la exposición a la radiación y, por lo tanto, pueden ser útiles en la radioterapia contra el cáncer, así como en la situación de una emergencia radiológica.

Radiomitigación

Sin pretender quedar ligados a teoría alguna, los compuestos mostrados en la Tabla 1 pueden proteger contra los efectos perjudiciales de la radiación ionizante al promover la reparación del daño del ADN causado por la exposición a la radiación. Los compuestos también inhiben la inflamación y protegen la médula ósea y otros órganos del daño por radiación. Como se describe en la presente memoria, después del cribado *in vitro*, los compuestos elegidos se aplicaron en ratones 24 horas después de la TBI y proporcionaron un nivel de supervivencia de los animales muy elevado, en comparación con un grupo de control. También mitigaron el daño letal por radiación normal en el intestino y los pulmones, además de tener actividad antitumoral con y sin dosis terapéuticas de radiación ionizante.

15 También se describen en la presente memoria formulaciones farmacéuticas que tienen un compuesto que se muestra en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 En el presente documento también se describen métodos para mitigar el efecto de la radiación ionizante en una célula, órgano, tejido u organismo al poner en contacto la célula, órgano, tejido u organismo con al menos un compuesto mostrado en la Tabla 1.

Como se emplea en esta memoria, "mitigar" significa reducir los efectos negativos causados por la exposición a radiación ionizante, en relación con una célula, órgano, tejido u organismo expuesto al mismo nivel de radiación durante la misma cantidad de tiempo, pero sin tratar.

25 En algunas opciones, poner en contacto la célula, órgano, tejido u organismo con un compuesto de la Tabla 1 puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un sujeto.

Como se emplea en esta memoria, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad suficiente para mitigar los efectos de la radiación ionizante.

30 El sujeto puede ser cualquier organismo que haya estado expuesto a radiación ionizante o que pueda estar expuesto a radiación ionizante. En una opción descrita en la presente memoria se encuentra un método en donde el sujeto es un ser humano, rata, ratón, gato, perro, caballo, oveja, vaca, mono, ave o anfibio. En otra opción, la célula está *in vivo* o *in vitro*. Los sujetos típicos a los que se pueden administrar compuestos para su uso en la invención serán mamíferos, particularmente primates, especialmente seres humanos. Para aplicaciones veterinarias, será adecuada una amplia diversidad de sujetos, p. ej., ganado tal como ganado vacuno, ovejas, cabras, vacas, cerdos y similares; aves de corral tales como pollos, patos, gansos, pavos y similares; y animales domesticados, particularmente mascotas tales como perros y gatos. Para aplicaciones de diagnóstico o de investigación, una amplia diversidad de mamíferos serán sujetos adecuados, incluidos roedores (p. ej., ratones, ratas, hámsteres), conejos, primates y cerdos tales como cerdos consanguíneos y similares. Adicionalmente, para aplicaciones *in vitro*, tales como aplicaciones de investigación y diagnóstico *in vitro*, los fluidos corporales y las muestras de células de los sujetos anteriores serán adecuados para su uso, tales como muestras de sangre, orina o tejido de mamíferos, particularmente primates, tales como seres humanos, o muestras de sangre, orina o tejido de los animales mencionados para aplicaciones veterinarias.

40 La célula, órgano, tejido u organismo puede ponerse en contacto con un compuesto mostrado en la Tabla 1 antes, durante o después de la exposición a la radiación ionizante. En algunas realizaciones, el compuesto puede administrarse de forma profiláctica, es decir, antes de la exposición a radiación ionizante, por ejemplo, antes de la radioterapia contra el cáncer o rayos X. En algunas realizaciones, el compuesto puede administrarse durante la exposición o tras la exposición repetida a radiación ionizante. En algunas realizaciones, el compuesto puede administrarse después de la exposición a radiación ionizante, o después del inicio de la exposición a la radiación.

45 Cuando se administra a un organismo, el compuesto puede administrarse por cualquier medio adecuado. En algunas realizaciones, los compuestos o formulaciones se administran por vía oral. En algunas realizaciones, los compuestos o formulaciones son para administración mediante inyección, p. ej., inyecciones subcutáneas, parenterales o intravenosas. En algunas realizaciones, el compuesto puede administrarse en combinación con otros mitigadores potenciales o con otros agentes tóxicos tales como fármacos quimioterapéuticos.

50 La radiación ionizante puede referirse a la radiación con una energía fotónica superior a 10 eV, según la U.S. Federal Communications Commission, pero para fines biológicos se puede considerar que la radiación tiene una energía mayor que el primer potencial de ionización del oxígeno o el potencial de ionización del hidrógeno, y puede tener otros significados según los especialistas.

Enfermedades inflamatorias

Los compuestos para su uso en la presente invención también pueden usarse para el tratamiento o prevención de la inflamación y enfermedades inflamatorias.

- 5 Los ejemplos de afecciones inflamatorias, que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de un compuesto para su uso en la invención incluyen, pero no se limitan a, inflamación de los pulmones, articulaciones, tejido conectivo, ojos, nariz, intestino, riñón, hígado, piel, sistema nervio central, sistema vascular y corazón. En determinadas realizaciones, las afecciones inflamatorias que pueden tratarse mediante la presente invención incluyen la inflamación debida a la infiltración de leucocitos u otras células efectoras inmunes en el tejido afectado. Otros ejemplos relevantes de afecciones inflamatorias que pueden tratarse mediante la presente invención incluyen la inflamación causada por agentes infecciosos, incluyendo, pero sin limitarse a, virus, bacterias, hongos y parásitos.
- 10 Las afecciones pulmonares inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, inflamación pulmonar, fibrosis pulmonar y fibrosis quística (que pueden involucrar adicionalmente o como alternativa el tracto gastrointestinal u otros tejidos). Las afecciones inflamatorias de las articulaciones incluyen artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones 15 artríticas. Las enfermedades oculares con un componente inflamatorio incluyen, pero no se limitan a, uveítis (incluyendo iritis), conjuntivitis, escleritis, queratoconjuntivitis seca y enfermedades de la retina, incluyendo, pero sin limitarse a, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, retinitis pigmentosa y degeneración macular seca y húmeda relacionada con la edad. Las afecciones inflamatorias intestinales incluyen enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y proctitis distal.
- 20 20 Las enfermedades inflamatorias de la piel incluyen, pero no se limitan a, afecciones asociadas a la proliferación celular, tales como psoriasis, eccema y dermatitis, (p. ej., dermatitis eccematosa, dermatitis tópica y seborreica, dermatitis de contacto alérgica o irritante, eccema craquelé, dermatitis fotoalérgica, dermatitis fototóxica, fitofotodermatitis, dermatitis por radiación y dermatitis por estasis). Otras enfermedades inflamatorias de la piel incluyen, pero no se limitan a, esclerodermia, úlceras y erosiones resultantes de traumatismos, quemaduras, trastornos ampollosos o 25 isquemia de la piel o membranas mucosas, varias formas de ictiosis, epidermolisis ampollosa, cicatrices hipertróficas, queloides, cambios cutáneos de envejecimiento intrínseco, fotoenvejecimiento, ampollas por fricción causadas por cizallamiento mecánico de la piel y atrofia cutánea resultante del uso tópico de corticosteroides. Otras afecciones inflamatorias de la piel incluyen inflamación de las membranas mucosas, tales como queilitis, labios agrietados, irritación nasal, mucositis y vulvovaginitis.
- 30 30 Los trastornos inflamatorios del sistema endocrino incluyen, pero no se limitan a, tiroiditis autoinmune (enfermedad de Hashimoto), diabetes de tipo I e inflamación aguda y crónica de la corteza suprarrenal. Las afecciones inflamatorias del sistema cardiovascular incluyen, pero no se limitan a, daño por infarto coronario, vasculopatía periférica, miocarditis, vasculitis, revascularización de la estenosis, arterosclerosis y enfermedad vascular asociada a la diabetes de tipo II.
- 35 35 Las afecciones inflamatorias del riñón incluyen, pero no se limitan a, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis lúpica, nefritis secundaria a la enfermedad de Wegener, insuficiencia renal aguda secundaria a nefritis aguda, síndrome de Goodpasture, síndrome post-obstructivo e isquemia tubular.
- 40 40 Las afecciones inflamatorias del hígado incluyen, pero no se limitan a, hepatitis (derivada de una infección viral, respuestas autoinmunitarias, tratamientos farmacológicos, toxinas, agentes ambientales o como consecuencia secundaria de un trastorno primario), atresia biliar, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria.
- 45 45 Las afecciones inflamatorias del sistema nervioso central incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o demencia asociada a la infección por VIH.
- Otras afecciones inflamatorias incluyen enfermedad periodontal, necrosis tisular en inflamación crónica, choque de endotoxinas, trastornos de proliferación de músculo liso, enfermedad de injerto contra huésped, daño tisular después de lesión por isquemia-reperfusión y rechazo de tejido después de cirugía de trasplante.
- También se describe en la presente memoria un método para tratar o prevenir la inflamación asociada a la curación de heridas posquirúrgicas en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto para su uso en la invención.
- 50 50 Cabe señalar que los compuestos para su uso en la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir cualquier enfermedad que tenga un componente inflamatorio, tal como las enfermedades mencionadas anteriormente. Además, se pretende que las afecciones inflamatorias citadas anteriormente sean ejemplares más que exhaustivas.
- 55 Los expertos en la técnica reconocerán que las afecciones inflamatorias adicionales (p. ej., desequilibrio o disfunción inmune sistémica o local debido a una lesión, un insulto, una infección, un trastorno hereditario o un intoxicante ambiental o un perturbador de la fisiología del sujeto) pueden tratarse o prevenirse por compuestos para su uso en la presente invención. Por lo tanto, la invención puede usarse para tratar o prevenir cualquier enfermedad que tenga un

componente inflamatorio, incluyendo, pero sin limitarse a, las enfermedades mencionadas anteriormente.

También se describen métodos para tratar o prevenir la artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis, inflamación ocular, asma, inflamación pulmonar, fibrosis quística, psoriasis, inflamación arterial, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple o enfermedad neurodegenerativa mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto para su uso en la invención.

También se describen métodos para tratar la isquemia mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto para su uso en la invención. En determinadas realizaciones, la isquemia es isquemia cardíaca, isquemia cerebral, isquemia intestinal (p. ej., colitis isquémica o isquemia mesentérica) o isquemia cutánea.

Cáncer

10 Los compuestos para su uso en la presente invención también pueden usarse para el tratamiento del cáncer. Los
síntomas reales asociados con el cáncer son bien conocidos y pueden determinarse por un experto en la técnica
teniendo en cuenta uno o más factores, incluyendo, sin limitación, la ubicación del cáncer, la causa del cáncer, la
gravedad del cáncer y/o el tejido u órgano afectado por el cáncer. Los expertos en la técnica conocerán los síntomas
o indicadores apropiados asociados con un tipo específico de cáncer y sabrán cómo determinar si un individuo es un
candidato para el tratamiento que se describe en la presente memoria.

Las formas de ejemplo de cáncer que pueden tratarse mediante la invención incluyen, pero no se limitan a, leucemia, linfoma no Hodgkin, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer microcítico o no microcítico), cáncer de colon, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio u otro cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de piel (p. ej., melanoma), cáncer de testículos, cáncer del pene, cáncer de la vagina, cáncer de la uretra, cáncer de vesícula biliar, cáncer de esófago o cáncer de páncreas. Formas ejemplares adicionales de cáncer que pueden tratarse mediante la invención incluyen, pero no se limitan a, cáncer de músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer del intestino delgado, cáncer de la glándula salival, cáncer de ano, cáncer rectal, cáncer de tiroides, cáncer paratiroides, cáncer de hipófisis y cáncer de nasofaringe.

En determinadas realizaciones, un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria reduce el tamaño de un tumor en, p. ej., al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %. En otros aspectos más de esta realización, un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria reduce el tamaño de un tumor de, p. ej., aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 %, o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 %.

En determinadas realizaciones, una terapia contra el cáncer descrita en la presente memoria es capaz de reducir el número de células cancerosas en un individuo que padece un cáncer en, p. ej., al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 % en comparación con un paciente que no recibe el mismo tratamiento. En otras palabras de esta realización, una terapia contra el cáncer es capaz de reducir el número

de células cancerosas en un individuo que padece un cáncer en, p. ej., de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 %, de

55 aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 90 %, de
aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, de
aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, de
aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, de
aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, o
60 de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %,

de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 30 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %;

de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 %, o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 % en comparación con un paciente que no recibe el mismo tratamiento.

5 En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico contra el cáncer descrito en la presente memoria reduce o mantiene una población de células cancerosas y/o el tamaño de las células tumorales en un individuo en, p. ej., al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 100 %. En otros aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico contra el cáncer descrito en la presente memoria reduce o mantiene una población de células cancerosas y/o el tamaño de las células tumorales en un individuo en, p. ej., como máximo el 10 %, como máximo el 15 %, como máximo el 20 %, como máximo el 25 %, como máximo el 30 %, como máximo el 35 %, como máximo el 40 %, como máximo el 45 %, como máximo el 50 %, como máximo el 55 %, como máximo el 60 %, como máximo el 65 %, como máximo el 70 %, como máximo el 75 %, como máximo el 80 %, como máximo el 85 %, como máximo el 90 %, como máximo el 95 % o como máximo el 100 %. Aún en otros aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico contra el cáncer descrito en la presente memoria reduce o mantiene una población de células cancerosas y/o el tamaño de las células tumorales en un individuo en, p. ej., de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 %, o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 %.

10

15

20

25

Compuestos

30 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener uno o más centros o planos asimétricos. Los compuestos para su uso en la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas (racematos), por síntesis asimétrica o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, C=N dobles enlaces, y similares, también pueden estar presentes en los compuestos descritos en la presente memoria, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Se prevén todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas, así como todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

35

40

45 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener uno o más átomos cargados. Por ejemplo, los compuestos pueden ser zwitteriónicos, pero pueden ser neutros en general. Otras realizaciones pueden tener uno o más grupos cargados, dependiendo del pH y otros factores. En estas realizaciones, el compuesto puede estar asociado con un contraíón adecuado. Es bien conocido en la técnica cómo preparar sales o intercambiar contraíones. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como, hidróxido de Na, Ca, Mg, o K, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Dichas reacciones se realizan típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Los contraíones pueden cambiarse, por ejemplo, mediante técnicas de intercambio iónico tal como cromatografía de intercambio iónico. Están previstos todos los zwitteriones, sales y contraíones, a menos que se indique específicamente el contraíón o la sal. En determinadas realizaciones, la sal o el contraíón pueden ser farmacéuticamente aceptables, para su administración a un sujeto. Las sales farmacéuticamente aceptables se analizan más adelante.

50

55

Composiciones farmacéuticas

60 También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas de los compuestos mostrados en la Tabla 1 y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Como se emplean en esta memoria, las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para la administración a un sujeto o paciente. Como tal, las composiciones no incluyen soluciones de reacción química o soluciones utilizadas para ensayos de cribado, ya que no son adecuadas para la administración a un sujeto o paciente. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir uno o más de un compuesto de la Tabla 1, uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos, y

pueden contener además otras sustancias y excipientes adecuados, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes tamponantes fisiológicamente aceptables, estabilizadores (p. ej., antioxidantes), agentes saporíferos, agentes para efectuar la solubilización del compuesto y similares.

5 Opcionalmente, la composición puede estar en cualquier forma adecuada tal como una solución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión o un dispositivo de administración para implantación o puede presentarse como un polvo seco a reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. La composición puede incluir vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados.

10 Opcionalmente, las composiciones pueden comprender una cantidad eficaz de un modulador y/u otro agente farmacéuticamente activo en un vehículo fisiológicamente aceptable. El vehículo puede adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para una vía de administración particular. Los vehículos adecuados y su formulación se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences de E. W. Martin.

15 Opcionalmente, el compuesto puede estar contenido en cualquier cantidad apropiada en cualquier sustancia portadora adecuada, y generalmente está presente en una cantidad del 1-95 % en peso del peso total de la composición. La composición se puede proporcionar en una forma de dosificación que sea adecuada para la vía de administración parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal) u oral. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional (véanse, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20^a ed), ed. A.R. ennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York).

20 Opcionalmente, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para la administración mediante inyección estéril. En un ejemplo, para preparar tal composición, la composición o composiciones se disuelven o se suspenden en un vehículo líquido parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, agua ajustada a un pH adecuado mediante la adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio y solución de dextrosa. La formulación acuosa también puede contener uno o más conservantes (p. ej., p-hidroxibenzoato de metilo, etilo o n-propilo). Para las formulaciones parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, ingredientes que ayudan a la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar soluciones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear agentes estabilizantes apropiados.

30 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral normalmente comprenden una preparación acuosa estéril del compuesto, que puede ser isotónica con la sangre del receptor (p. ej., solución salina fisiológica). Dichas formulaciones pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes y liposomas u otros sistemas de micropartículas que están diseñados para dirigir el compuesto a componentes sanguíneos o uno o más órganos. Las formulaciones pueden presentarse en forma de dosis unitaria o multidosis.

35 La administración parenteral puede comprender cualquier forma adecuada de administración sistémica o administración localizada. La administración puede ser, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intratecal, intramuscular, subcutánea, intramuscular, intraabdominal (p. ej., intraperitoneal), etc., y puede realizarse mediante bombas de infusión (externas o implantables) o cualquier otro medio adecuado apropiado para la modalidad de administración deseada.

40 En algunas realizaciones, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para la administración oral. En las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares. Para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Si se desea, Si se desea, los comprimidos pueden revestirse con azúcar o revestirse entéricamente mediante técnicas estándar.

45 Las composiciones adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, comprimidos o grageas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo en forma de polvo o gránulos. Opcionalmente, se puede emplear una suspensión en un licor acuoso o un líquido no acuoso, como un jarabe, un elixir, una emulsión o una poción. Las formulaciones para uso oral incluyen comprimidos que contienen uno o más principios activos en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichas formulaciones son conocidas por el experto en la técnica. Los excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes o cargas (p. ej., sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones, incluyendo almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio); agentes de granulación y disgregantes (p. ej., derivados de celulosa que incluyen celulosa microcristalina, almidones, incluyendo almidón de patata, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (p. ej., sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábica, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (p. ej., estearato

de magnesio, estearato de cinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes saporíferos, plastificantes, humectantes, agentes tamponantes y similares.

- 5 Se puede preparar un jarabe añadiendo el compuesto a una solución acuosa concentrada de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, a la que también se puede añadir cualquier ingrediente o ingredientes accesorios. Dichos ingredientes accesorios pueden incluir saporíferos, un conservante adecuado, agentes para retardar la cristalización del azúcar y agentes para aumentar la solubilidad de cualquier otro ingrediente, tal como un polihidroxi alcohol, por ejemplo, glicerol o sorbitol.
- 10 En algunas realizaciones, la composición puede estar en forma de formulaciones de pulverización nasal u otras mucosas (p. ej., formas inhalables). Estas formulaciones pueden incluir soluciones acuosas purificadas de los compuestos activos con agentes conservantes y agentes isotónicos. Dichas formulaciones se pueden ajustar a un pH y un estado isotónico compatibles con las membranas nasales u otras membranas mucosas. Como alternativa, pueden estar en forma de polvos sólidos finamente divididos suspendidos en un vehículo gaseoso. Dichas formulaciones pueden administrarse por cualquier medio o método adecuado, p. ej., por nebulizador, atomizador, inhalador de dosis medida o similares.
- 15 En algunas realizaciones, la composición puede estar en una forma adecuada para administración rectal. Estas formulaciones pueden presentarse como un supositorio con un vehículo adecuado tal como manteca de cacao, grasas hidrogenadas o ácidos carboxílicos grasos hidrogenados.
- 20 En algunas realizaciones, la composición puede estar en una forma adecuada para administración transdérmica. Estas formulaciones se pueden preparar, por ejemplo, incorporando el compuesto activo en un vehículo tixotrópico o gelatinoso tal como un medio celulósico, p. ej., metilcelulosa o hidroxietilcelulosa, empaquetando a continuación la formulación resultante en un dispositivo transdérmico adaptado para asegurarse en contacto dérmico con la piel de un usuario.
- 25 Además de los ingredientes mencionados anteriormente, las composiciones para su uso en la invención pueden incluir además uno o más ingredientes accesorios seleccionados de encapsulantes, diluyentes, tampones, agentes saporíferos, aglutinantes, disgregantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares.
- 30 En algunas realizaciones, las composiciones se pueden formular para liberación inmediata, liberación sostenida, liberación de inicio retardado o cualquier otro perfil de liberación conocido por un experto en la técnica.
- 35 En algunas realizaciones, se puede formular una composición farmacéutica para liberar el compuesto activo sustancialmente inmediatamente después de la administración o en cualquier momento o periodo de tiempo predeterminado después de la administración. Los últimos tipos de composiciones se conocen generalmente como formulaciones de liberación controlada, que incluyen (i) formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado; (ii) formulaciones que después de un periodo de tiempo predeterminado crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo prolongado; (iii) formulaciones que mantienen la acción durante un periodo de tiempo predeterminado manteniendo un nivel efectivo relativamente constante en el cuerpo con la minimización concomitante de efectos secundarios no deseados asociados con fluctuaciones en el nivel plasmático de la sustancia activa (patrón cinético en diente de sierra); (iv) formulaciones que localizan la acción, p. ej., mediante la colocación espacial de una composición de liberación controlada adyacente a o en el sistema nervioso central o el líquido cefalorraquídeo; (v) formulaciones que permiten una dosificación conveniente, de manera que las dosis se administren, por ejemplo, una vez cada una o dos semanas; y (vi) formulaciones que se dirigen al sitio de una patología. Para algunas aplicaciones, las formulaciones de liberación controlada evitan la necesidad de una dosificación frecuente para mantener la actividad a un nivel médica mente ventajoso.
- 40 En algunas realizaciones, se puede formular una composición farmacéutica para liberar el compuesto activo sustancialmente de acuerdo con una serie de estrategias para obtener una liberación controlada en la que la velocidad de liberación supere la velocidad de metabolismo del compuesto en cuestión. En un ejemplo, la liberación controlada se obtiene mediante la selección apropiada de diversos parámetros e ingredientes de la formulación, incluyendo, p. ej., diversos tipos de composiciones y revestimientos de liberación controlada. Por lo tanto, el compuesto se formula con excipientes apropiados en una composición farmacéutica que, tras la administración, libera el compuesto de manera controlada. Los ejemplos incluyen composiciones de cápsulas o comprimidos de una o varias unidades, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, complejos moleculares, nanopartículas, parches y liposomas.
- 45 En algunas realizaciones, la composición puede seguirse cualquiera de una serie de estrategias para obtener una liberación controlada en la que la velocidad de liberación supere la velocidad de metabolismo del compuesto en cuestión. En un ejemplo, la liberación controlada se obtiene mediante la selección apropiada de diversos parámetros e ingredientes de la formulación, incluyendo, p. ej., diversos tipos de composiciones y revestimientos de liberación controlada. Por lo tanto, el compuesto se formula con excipientes apropiados en una composición farmacéutica que, tras la administración, libera el compuesto de manera controlada. Los ejemplos incluyen composiciones de cápsulas o comprimidos de una o varias unidades, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, complejos moleculares, nanopartículas, parches y liposomas.
- 50 En algunas realizaciones, la composición puede comprender una forma "vectorizada", tal como por encapsulación del compuesto en un liposoma u otro medio encapsulado, o por fijación del compuesto, p. ej., mediante enlace covalente, quelación o coordinación asociativa, en una biomolécula adecuada, tales como las seleccionadas de proteínas, lipoproteínas, glucoproteínas y polisacáridos.
- 55 En algunas realizaciones, la composición se puede incorporar en microesferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas o similares para una liberación controlada. Además, la composición puede incluir agentes de suspensión,

solubilizantes, estabilizantes, de ajuste del pH, agentes de ajuste de la tonicidad y/o agentes dispersantes. Como alternativa, el compuesto puede incorporarse en vehículos, implantes o dispositivos de infusión biocompatibles.

Los materiales para su uso en la preparación de microesferas y/o microcápsulas son, p. ej., polímeros biodegradables/bioerosionables tales como poligalactina, poli(cianoacrilato de isobutilo), poli(2-hidroxietil-L-glutamina) y poli(ácido láctico). Los vehículos biocompatibles que pueden usarse al formular una formulación parenteral de liberación controlada son carbohidratos (p. ej., dextranos), proteínas (p. ej., albúmina), lipoproteínas o anticuerpos.

5 Los materiales para su uso en implantes pueden ser no biodegradables (p. ej., polidimetilsiloxano) o biodegradables (p. ej., poli(caprolactona), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico) o poli(ortoésteres) o combinaciones de los mismos).

10 En todas las realizaciones, el compuesto u otros compuestos activos pueden estar presentes como sales u otros derivados farmacéuticamente aceptables, tales como derivados de éter, derivados de éster, derivados de ácido y derivados que alteran la solubilidad acuosa del compuesto activo. Los derivados incluyen todos los enantiómeros individuales, diastereómeros, racematos y otros isómeros de los compuestos. Los derivados también incluyen todos los polimorfos y solvatos, tales como hidratos y los formados con disolventes orgánicos, de los compuestos. Dichos isómeros, polimorfos y solvatos se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, tales como mediante la síntesis y resolución regioespecíficas y/o enantioselectivas.

15 La capacidad para preparar sales depende de la acidez o basicidad de los compuestos. Las sales adecuadas de los compuestos incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácidos, tales como las preparadas con ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, perclórico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico, carbónico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclohexanosulfámico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico y 2-acetoxibenzoico; sales preparadas con sacarina, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos o inorgánicos, tales como sales de amonio cuaternario.

20 25 Las sales adecuadas adicionales incluyen, pero no se limitan a, sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, clorulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloruro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato de los compuestos.

30 35 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables también pueden existir como diversos solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida y similares. También se pueden preparar mezclas de dichos solvatos. La fuente de dicho solvato puede ser del disolvente de cristalización, inherente al disolvente de preparación o cristalización, o accidental a tal disolvente.

40 Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes, pueden estar también presentes en las composiciones.

45 Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloruro de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

50 A menos que el contexto indique claramente lo contrario, las composiciones de todas las realizaciones pueden comprender diversas sales farmacéuticamente aceptables u otros derivados descritos anteriormente.

55 Los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica conocen bien la formulación y preparación de dichas composiciones. Las formulaciones se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy.

La cantidad de compuesto empleado en la presente invención a usar varía según el grado de exposición a la radiación ionizante encontrada y las fases de cualquier daño inducido por radiación. Una dosis adecuada es aquella que dará como resultado una concentración del compuesto (en sangre y/o tejidos) suficiente para mitigar el daño de la radiación ionizante. La dosis preferida es la cantidad suficiente para dejar a un sujeto asintomático después de la exposición a radiación ionizante.

La invención y la manera y el proceso de hacerla y usarla se describen en términos tan completos, claros, concisos y exactos como para permitir que cualquier persona experta en la técnica a la que pertenece, fabrique y use la misma.

55 El término "forma de dosificación unitaria" o "unidad", como se emplea en esta memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y animales, conteniendo cada unidad

una cantidad predeterminada del compuesto calculada en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en asociación con un diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las especificaciones para las formas de dosificación unitaria novedosas de compuestos para su uso en la presente invención dependen del compuesto particular empleado y del efecto a lograr, y de la farmacodinámica asociada con cada compuesto en el sujeto.

- 5 Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin que sea tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular o la combinación de compuestos empleados, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción del compuesto o compuestos particulares que se están empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, los compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto o compuestos particulares empleados, la edad, sexo, peso, condición, el estado de salud general y los antecedentes médicos del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

10 Un médico o veterinario que tenga experiencia en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría iniciar dosis de la composición farmacéutica o compuesto a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta lograr el efecto deseado. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Generalmente, se entiende que la cantidad eficaz del compuesto variará según el peso, sexo, edad e historial médico 15 del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad eficaz pueden incluir, pero no se limitan a, la gravedad de la afección del paciente, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto, y si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se administra con el compuesto para su uso en la invención. Se puede administrar una dosis total mayor mediante múltiples administraciones del agente. Los expertos en la técnica conocen métodos para determinar la eficacia y la dosificación (Isselbacher *et al* (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882).

20 25 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo usado en los compuestos para su uso en la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Tal dosis eficaz generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente.

30 La dosificación puede ser de una sola dosificación o acumulativa (dosificación en serie) y puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento puede comprender una administración única de una dosis eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria. Como alternativa, el tratamiento puede comprender múltiples administraciones de una dosis eficaz de una composición farmacéutica realizadas durante un intervalo de periodos de tiempo, tales como, p. ej., una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, una vez cada pocos días o una vez a la semana. El momento de la administración puede variar de un individuo a otro, dependiendo de factores tales como la gravedad de los síntomas de un individuo. Por ejemplo, una dosis eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se puede administrar a un individuo una vez al día durante un periodo de tiempo indefinido, o hasta que el individuo ya no requiera terapia. Un experto en la técnica reconocerá que el estado del individuo 35 puede monitorizarse durante el transcurso del tratamiento y que la cantidad eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria que se administra puede ajustarse en consecuencia.

40 45 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. Opcionalmente, el compuesto activo se puede administrar dos o tres veces al día. Opcionalmente, el compuesto activo se administrará una vez al día.

50 Opcionalmente, el periodo de administración de un compuesto terapéutico es de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más. En determinadas opciones, un régimen de tratamiento puede comprender un periodo durante el cual se interrumpe la administración durante 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses o más.

55 El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular seres humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado vacuno, porcinos y ovinos; y aves de corral y mascotas en general.

En otras realizaciones, el compuesto de II se puede proporcionar con uno o más agentes terapéuticos adicionales en un kit, p. ej., como formulaciones farmacéuticas separadas capaces de usarse juntas en una terapia conjunta como se analiza en la presente memoria, ya sea juntas en un solo recipiente o en recipientes separados. En algunas de dichas realizaciones, el kit puede incluir además instrucciones para la administración conjunta de las formulaciones farmacéuticas, p. ej., para tratar o prevenir cualquiera de las afecciones analizadas anteriormente.

Dichos productos de combinación pueden emplear compuestos para su uso en esta invención, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente en la presente memoria y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

Habiéndose descrito ahora la invención en general, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos que se incluyen simplemente con fines ilustrativos de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se muestran las estructuras de 12 4-nitrofenilsulfonilpiperazinas (NPSP) o 4-nitrofenilsulfonamidas (NPS). Véase la Tabla 1

Tabla 1: Las estructuras de 12 NPSP o NPS, siendo los compuestos 1 a 4 compuestos para su uso en la invención

Compuesto	Identificación del compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
1	5348300		1-(4-fluorofenil)-4-[(4-nitrobenceno)sulfonil]piperazina
2	5355512		1-[(4-nitrobenceno)sulfonil]-4-fenilpiperazina
3	5346360		1-(3-clorofenil)-4-[(4-nitrobenceno)sulfonil]piperazina

(continuación)

Compuesto	Identificación del compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
4	5347486		1-[(4-nitrobenceno)sulfonil]-4-[(2E)-3-fenilprop-2-en-1-il]piperazina
5	5116319		N,N-diethyl-4-nitrofenil-1-sulfonamida
6	5475972		3-((4-nitrofenil)sulfonil)-2-feniltetrahidrotiofeno
7	5344400		1-metil-4-((4-nitrofenil)sulfonil)piperazina
8	6561181		1-((4-nitrofenil)sulfonil)-4-(3-fenoxibencil)piperazina

(continuación)

Compuesto	Identificación del compuesto	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto
9	5243457		4-benzo-1-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperidina
10	6571802		1-(4-(methylthio)benzyl)-4-((4-nitrophenyl)sulfonyl)piperazine
11	AST5814142		3-ciano,7-metil-2-((4-(4-nitrophenyl)sulfonyl)piperazin-1-il)quinolina
12	AST6538836		3-ciano,7,8-dimethyl-2-((4-(4-nitrophenyl)sulfonyl)-1,4-diazepan-1-il)quinolina

Ejemplo 2

La capacidad de los compuestos del Ejemplo 1 para mitigar la apoptosis inducida por radiación *in vitro* en relación con los valores de control (100 %) se muestra en la figura 1. En resumen, se cribaron 100.000 moléculas pequeñas a una concentración final de 10 µM en dimetilsulfóxido al 1 % (DMSO) usando la viabilidad de una línea de linfocitos murinos como lectura (% de viabilidad de células de mitigación). Se dispensaron diez mil células de linfocitos murinos Til-1 en cada pocillo de placas de 384 pocillos usando un Multidrop 384 (Thermo Scientific, Waltham, MA). Las células Til-1 se irradiaron a la dosis de 2 Gy. Después de 1 hora, se añadieron las moléculas pequeñas. Veinticuatro horas después de la radiación, se evaluó la viabilidad celular mediante medición basada en luminiscencia de la producción de ATP

(ATPlite, Perkin-Elmer, Waltham, MA) con un lector de microplacas SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). El factor Z' para el ensayo fue >0,5. Véase Zhang, J. H., Chung, T. D., Oldenburg, K.R. "A Simple Statistical Parameter for Use in Evaluation and Validation of High Throughput Screening Assays", *J Biomol Screen* 4:67, 1999.

- 5 Una lectura positiva fue >130 % del valor irradiado de control. Los compuestos 1-7 mostraron actividad, incluyendo un derivado de 4-nitrofenil sulfonamida (compuesto 5). Esto sugiere un resto mínimo para la eficacia. El grupo piperazina proporcionó una eficacia adicional más allá del núcleo de sulfonamida común, lo que sugiere que ambos restos contribuyen aunque no eran suficientes por sí mismos para la actividad completa. Véase la **figura 1**.

Ejemplo 3

- 10 Se ensayaron *in vivo* los 5 mejores resultados del Ejemplo 1 para determinar su capacidad para mitigar la letalidad de la irradiación de todo el cuerpo. Véase la Tabla 2.

En resumen, se realizaron ensayos de irradiación de todo el cuerpo (WBI) en animales con ratones C3Hf/Kam y C57B16/J. Los ratones se criaron y mantuvieron en un entorno gnotobiótico estricto en la American Association of Laboratory Animal Care-Accredited Animal Facilities of Department of Radiation Oncology, UCLA. The Animal Care and Use Committee aprobó todos los experimentos, que se realizaron de acuerdo con todas las directrices locales y nacionales para el cuidado y uso de animales. A los ratones, de 9-12 semanas de edad, se les administró WBI usando un irradiador de células Gamma 40 (fuente de Cs137; Atomic Energy of Canada, Ltd.) a una velocidad de dosis de 67 Gy/min. Los ratones se monitorizaron durante al menos 30 días y se utilizaron criterios definidos para la eutanasia humanitaria como criterio de valoración.

- 20 Los compuestos se disolvieron típicamente en 15 µl de DMSO y se suspendieron en 1 ml de Cremphor EL al 1 % en agua para su administración en volúmenes de 0,2 ml. Esta cantidad de Cremphor no alteró significativamente la respuesta a la WBI. Todos los ratones, incluidos los controles, recibieron el mismo diluyente que los grupos experimentales. Los compuestos elegidos se administraron a los ratones 5 veces a intervalos de 24 h, comenzando 24 horas después de la WBI a dosis de DL70/30 (7,725 Gy para la cepa C3H). Se obtuvieron datos similares con una sola dosis y 48 horas después de la exposición a la radiación en ambas cepas de ratón. Tanto la vía subcutánea como la oral fueron eficaces. Los compuestos proporcionaron un nivel de supervivencia de los animales muy elevado en comparación con el grupo de control.

25 Los 5 compuestos fueron eficaces pero el compuesto 2 (5355512) y el compuesto 3 (5346360) fueron eficaces a 5 mg/kg inyectados por vía subcutánea mientras que los demás requirieron una mayor cantidad del compuesto ensayado (p. ej., 75 mg/kg). De hecho, el compuesto 2 y el compuesto 3 dieron un 100 % de supervivientes el día 30 a la dosis más baja de 5 mg/kg que fue superior a las dosis más altas de 40 mg/kg y 75 mg/kg. Véase la **figura 2A-E**.

Tabla 2

Compuesto	Identificación del compuesto	<i>In Vitro</i>	Solubilidad (mol/l x 10 ⁻⁶)
1	5348300	188 %	26,6
2	5355512	182 %	66,1
3	5346360	174 %	6,5
4	5347486	163 %	20,4
5	5116319	161 %	512,9

Ejemplo 4

30 Los experimentos de respuesta a la dosis se ejecutaron de una manera similar al ensayo WBI descrito en el Ejemplo 3. Estos experimentos indicaron que 5 mg/kg eran más, o tan eficaces, como 1, 2, 10, 40 o 75 mg/kg tanto para el compuesto 2 (5355512) como para el compuesto 3 (5346360) en ratones macho C3H. Véase la **figura 3**. Tanto el compuesto 2 (5355512) como el compuesto 3 (5346360) fueron eficaces en ratones hembra C57B1/6 en este caso mitigando contra dosis DL70/30 de 8,509 Gy debido a la radioresistencia relativa de esta cepa en relación con C3H. Una dosis única de 5 mg/kg administrada 24 horas después de la WBI fue eficaz (véanse las **figuras 4A** y **4B**) y el aumento de la dosis a 25 mg/kg no mejoró la eficacia. Se conservó algo de actividad si se administró una dosis única 48, pero no 72, horas después de la WBI (véase la **figura 4C**). Cuando se administró por sonda oral, el compuesto 2 (5355512) en 5 dosis diarias comenzando 24 horas después de la WBI fue eficaz a 5 mg/kg en las cepas tanto C3H como C57B1/6, pero no a 25 mg/kg. (Véase la **figura 5**). De forma interesante, el compuesto 3 (5346360) administrado mediante el mismo programa de alimentación por sonda fue inactivo en ambas cepas en cualquier dosis.

Ejemplo 5

45 Los análisis probit del efecto de la variación de la dosis de radiación con el compuesto 2 (5355512) (5 mg/kg) y el compuesto 3 (5346360) (5 mg/kg), o 5 (5116319) (75 mg/kg) administrados por vía subcutánea durante 5 días comenzando 24 horas después de la WBI, se muestran en la **figura 6**, mostrándose límites de confianza al 95 % para los valores de DL50. Las curvas de respuesta a la dosis son empinadas y los factores modificadores de la dosis varían con el nivel de efecto y el fármaco, pero se encuentran en el intervalo de 1,04-1,09. Estos factores deben considerarse

frente al nivel de control y la razón de la letalidad. En este caso, la insuficiencia hematológica y no la infección es la causa de la muerte y, como resultado, la radioresistencia de la cepa C3H es relativamente alta.

Ejemplo 6

Los compuestos P1, P2 y P3, análogos del compuesto 2 (5355512), se sintetizaron de acuerdo con protocolos estándar. Véase la **Tabla 3**. La NPSP (P1) más simple fue eficaz, lo que indica que esta era la estructura "central" óptima. De manera interesante, P1 es un producto de degradación natural identificado *in vivo* por espectrometría de masas. Los ensayos de radiación WBI se realizaron de forma similar a los descritos en el Ejemplo 3, excepto que los compuestos P1, P2 y P3 son solubles en agua. Los análogos se inyectaron por vía subcutánea 5 veces durante 5 días a 5 mg/kg. El compuesto P2 provocó una supervivencia del 100 % después de 30 días. Véase la **figura 7**.

10

Tabla 3: Análogos de 5355512

Identificación del compuesto	Estructura
5355512	
Compuesto P1	
Compuesto P2	
Compuesto P3	

Ejemplo 7

La capacidad de los compuestos activos para mitigar la apoptosis inducida por radiación se confirmó en relación con los compuestos inactivos en un ensayo de citometría de flujo que empleó anexina V para la apoptosis en etapa temprana y yoduro de propidio para la apoptosis en etapa tardía (BD BioSciences). (Véanse las figuras 8 y 9).

15

Ejemplo 8

Se ensayaron las NPSP para determinar su capacidad antiinflamatoria utilizando macrófagos murinos. El compuesto 2 (5355512) mostró actividad antiinflamatoria que podía inhibir la producción inducida por lipopolisacáridos (LPS) del factor de necrosis tumoral y otras citocinas inflamatorias. En resumen, los macrófagos peritoneales (PM) se indujeron por inyección intraperitoneal de 150 µg de MIS416 (Innate Immunotherapeutics, NZ) y se recogieron el día 4 mediante lavado peritoneal con PBS. Los sobrenadantes de cultivo se recogieron a las 24 h y las citocinas se analizaron mediante ELISA (BD BioSciences, SD). El compuesto 2 (5355512) y el compuesto 3 (5346360) inhiben la producción de TNF-α cuando se añaden a macrófagos peritoneales estimulados 1 hora después del LPS medido mediante ELISA. Véase la **figura 10A**. Adicionalmente, todas las NPSP y el compuesto 5 (5116319) pudieron inhibir la producción de TNF-α. Véase la **figura 10B**.

Adicionalmente, se obtuvieron macrófagos derivados de médula ósea (BMDM) mediante un cultivo de 7 días de células de la médula ósea en un medio que contenía FBS al 10 % y medio acondicionado con CSF-1. La concentración sérica se redujo a FBS al 2 % 16 h antes de la estimulación con LPS durante 30 min, tratamiento con el fármaco e incubación durante 3,5 h más (4 h en total con LPS). El ARN celular total se aisló mediante trizol y el ADNc se sintetizó usando iScript de BioRad. La expresión génica se midió mediante qPCR y se analizó utilizando el método de curva estándar, normalizado a L32. El compuesto 2 (5355512) y el compuesto 3 (5346360) inhiben la expresión de ARNm de TNF-α y otras citocinas, cuando se añaden a macrófagos derivados de la médula ósea 1 h después del LPS medido mediante RT-PCR. Véase la **figura 11**.

In vivo, el compuesto 2 (5355512) mostró actividad antiinflamatoria reflejada por su capacidad para generar células supresoras mieloides (datos no mostrados).

Para determinar si el compuesto 2 (5355512), inyectado por vía subcutánea afectaría al estado de activación de los macrófagos peritoneales inducidos, se administró por vía subcutánea el compuesto 2 (5355512) a los macrófagos de control o WBI (5 Gy) y los peritoneales recogidos el día 4 como anteriormente. Las células de estos grupos de ratones se incubaron durante 24 h con LPS o LPS y a continuación 512 (véase la **figura 12**). Sorprendentemente, el tratamiento con el compuesto 2 (5355512) "cebado" *in vivo* indujo a las células peritoneales a producir TNF-α en respuesta al LPS casi en la misma medida que la WBI en solitario. Sin embargo, este efecto de "cebado" fue menor cuando la WBI y el compuesto 2 (5355512) se combinaron *in vivo*. Además, de acuerdo con los datos de las **figuras 10 y 11**, la adición del compuesto 2 (5355512) *in vitro* suavizó la producción de TNF-α.

Ejemplo 9

El compuesto 2 (5355512) también aumentó el número de unidades formadoras de colonias endógenas en los bazo de ratones que habían recibido dosis de radiación DL70/30, que es una medida de la capacidad para generar células madre hematopoyéticas y supresores mieloides. Los compuestos aumentaron la supervivencia cuando se administraron 5 veces a intervalos de 24 horas, comenzando 24 horas después de la irradiación abdominal o pulmonar. Por ejemplo, el compuesto 2 (5355512) aumentó las UFC endógenas totales en los bazos y las UFC endógenas promedio por bazo 10 días después de la irradiación de todo el cuerpo (WBI) a dosis variables (p. ej., 6,5 Gy, 7,0 Gy y 7,5 Gy). (Véase la **figura 13**).

Ejemplo 10

Se realizaron más experimentos *in vivo* similares al Ejemplo 3, excepto que se usó una radiación localizada para demostrar la mitigación de la radiación abdominal con el compuesto 2 (5355512) a dosis de radiación aumentadas. Véase la **figura 14**. Además, los experimentos *in vivo* demostraron la mitigación de la neumonitis por radiación y la fibrosis después de la irradiación torácica local. La adición del compuesto 2 (5355512) fomentó la supervivencia de ratones C3H y ratones C57 hasta 100 días después de la radiación torácica (14 y 18 Gy). (Véase la **figura 15**)

Ejemplo 11

Se usó el modelo de pulmón de Lewis (LLC) de metástasis artificial para ensayar los efectos del fármaco sobre el crecimiento de colonias pulmonares tumorales *in vivo* y sobre la respuesta a la radiación. Este se eligió porque es fácil ver los efectos de cualquier fármaco sobre la promoción del crecimiento y la radioprotección en múltiples tumores simultáneamente. Específicamente, a los ratones C57B1/6 y los ratones C3H se les inyectaron por vía intravenosa 5×10^4 células tumorales. Las inyecciones subcutáneas del compuesto 2 (5355512) se iniciaron el día 4 cuando los tumores ya estaban establecidos en el pulmón. Se utilizó una dosis diaria de 20 mg/kg durante 5 días para sesgar el experimento a favor de cualquier promoción del crecimiento tumoral. La irradiación torácica local (LTI) se inició el día 5 con dosis diarias de 4 Gy durante 3 días. Esta es más alta que los 2 Gy convencionales para compensar el rápido crecimiento de los tumores murinos, pero aún está dentro de los intervalos más altos usados clínicamente en exposiciones hipofraccionadas. Las colonias se contaron el día 14. La **figura 16** muestra que el compuesto 2 (5355512) disminuyó significativamente ($P < 0,05$) el número de colonias de tumores pulmonares evaluadas el día 14 en un 20 %. Las colonias también eran de menor tamaño. La LTI solo redujo el número de colonias en un 40 %. Esto no se redujo aún más por el tratamiento farmacológico subóptimo. Por lo tanto, los compuestos administrados a ratones con tumores pulmonares de Lewis disminuyeron el número de colonias tumorales que crecieron con y sin radiación pulmonar, lo que demuestra que los compuestos no protegieron a los tumores e indicaba que pueden ser

útiles en pacientes que reciben radioterapia para el cáncer, protegiendo el tejido normal de daño ejerciendo al mismo tiempo una acción antitumoral.

Como se describe en la presente memoria, todas las realizaciones o subcombinaciones pueden usarse en combinación con todas las demás realizaciones o subcombinaciones, a menos que se excluyan mutuamente.

- 5 Las realizaciones ilustradas y analizadas en esta memoria descriptiva están destinadas únicamente a enseñar a los expertos en la técnica la mejor manera conocida por los inventores para realizar y utilizar la invención. Nada en esta memoria descriptiva debe considerarse como una limitación del alcance de la presente invención. Todos los ejemplos presentados son representativos y no limitativos. Las realizaciones de la invención descritas anteriormente pueden modificarse o variarse, sin apartarse de la invención, como apreciarán los expertos en la técnica a la luz de las enseñanzas anteriores. Por lo tanto, debe entenderse que, dentro del alcance de las reivindicaciones, la invención se puede poner en práctica de forma diferente a la descrita específicamente.
- 10

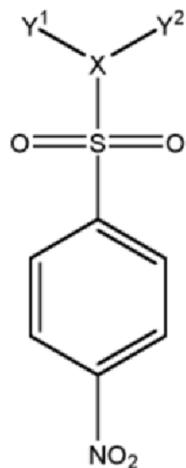
Documentos a los que se hace referencia en la presente memoria

En caso de conflicto con cualquier publicación o patente a la que se hace referencia en la presente memoria, prevalecerá la presente solicitud, incluidas las definiciones del presente documento.

- 15 Aunque se han analizado realizaciones específicas de la presente invención, la memoria descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones a continuación. El alcance completo de la invención debe determinarse por referencia a las reivindicaciones y la memoria descriptiva.

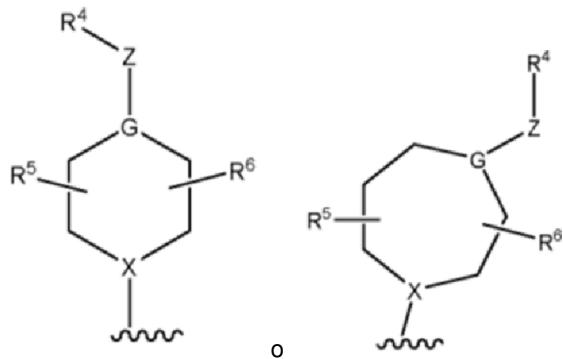
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II para su uso en el tratamiento de la inflamación,



Fórmula II

5 en donde Y¹ y Y² tomados junto con X forman:



en donde

X es N;

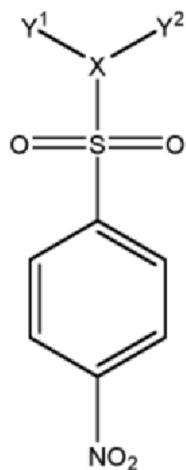
G es N;

10 Z está ausente o es prop-2-en-1-ilo;

R⁴ se selecciona de fenilo, 4-fluorofenilo y 3-clorofenilo; y

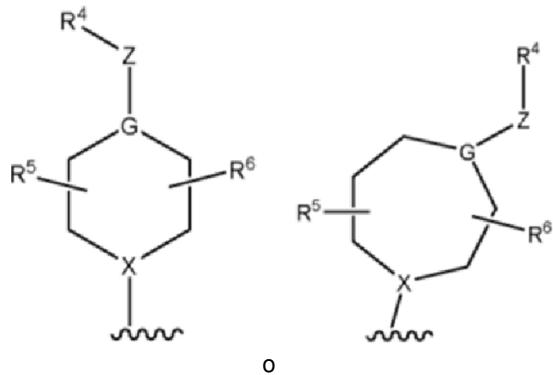
R⁵ y R⁶ están cada uno independientemente ausentes o son alquilo inferior, en donde el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada.

2. Un compuesto de Fórmula II para su uso en el tratamiento de las lesiones por radiación debidas a la exposición a radiaciones ionizantes,



Fórmula II

5 en donde Y¹ y Y² tomados junto con X forman:



en donde

X es N;

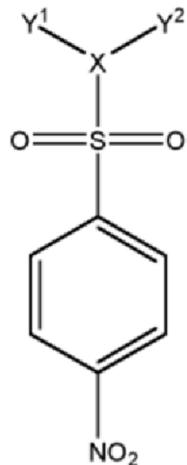
G es N;

10 Z está ausente o es prop-2-en-1-ilo;

R⁴ se selecciona de fenilo, 4-fluorofenilo y 3-clorofenilo; y

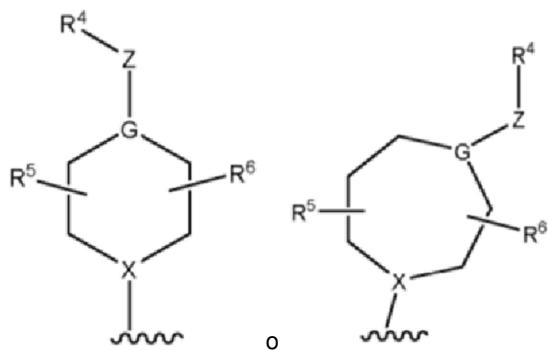
R⁵ y R⁶ están cada uno independientemente ausentes o son alquilo inferior, en donde el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada.

3. Un compuesto de Fórmula II para su uso en el tratamiento del cáncer,



Fórmula II

en donde Y¹ y Y² tomados junto con X forman:



5

en donde

X es N;

G es N;

Z está ausente o es prop-2-en-1-ilo;

10 R⁴ se selecciona de fenilo, 4-fluorofenilo y 3-clorofenilo; y

R⁵ y R⁶ están cada uno independientemente ausentes o son alquilo inferior, en donde el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C1-C6 de cadena lineal o ramificada.

4. Un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer de la reivindicación 3, en donde dicho cáncer es cáncer de pulmón.

15

Figura 1.

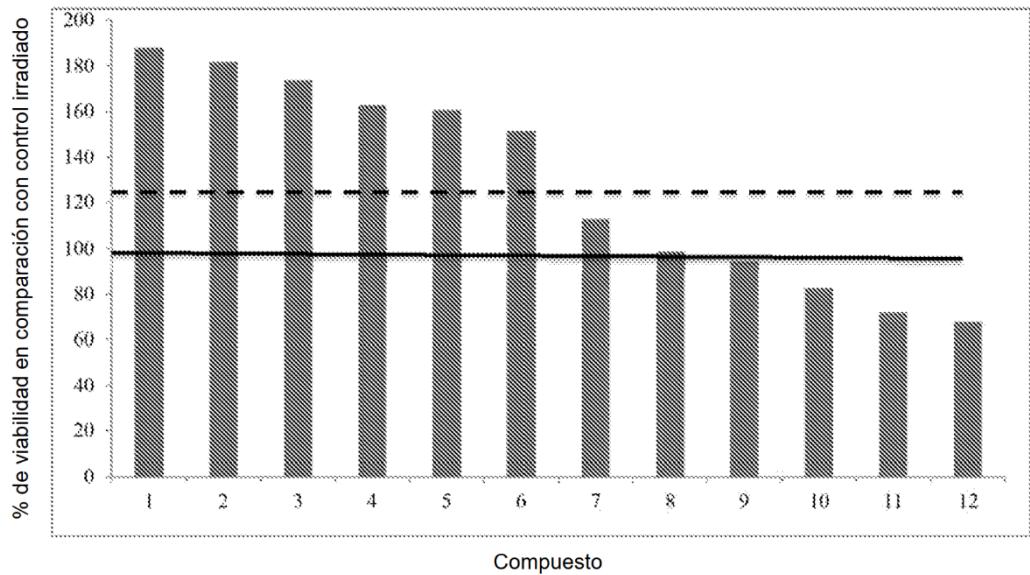
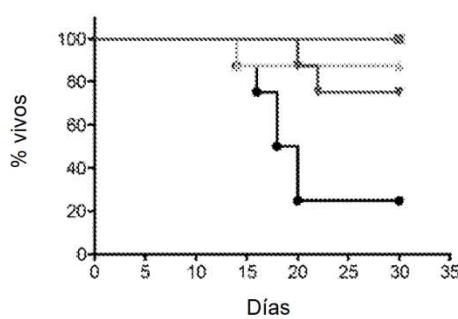
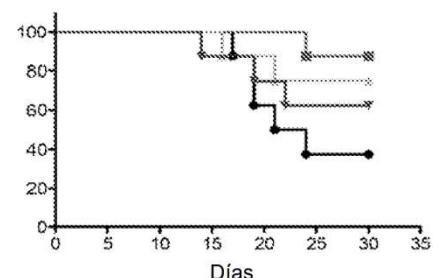


Figura 2.

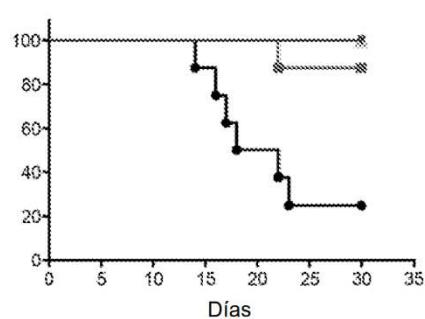
A.



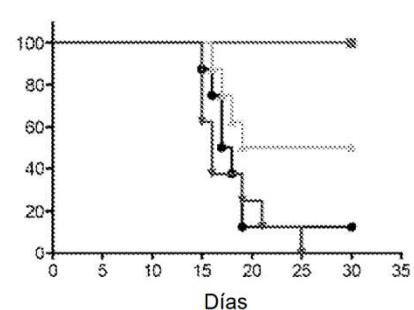
D.



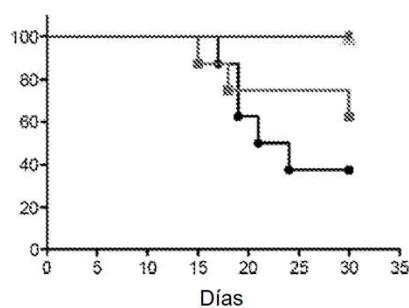
B.



E.

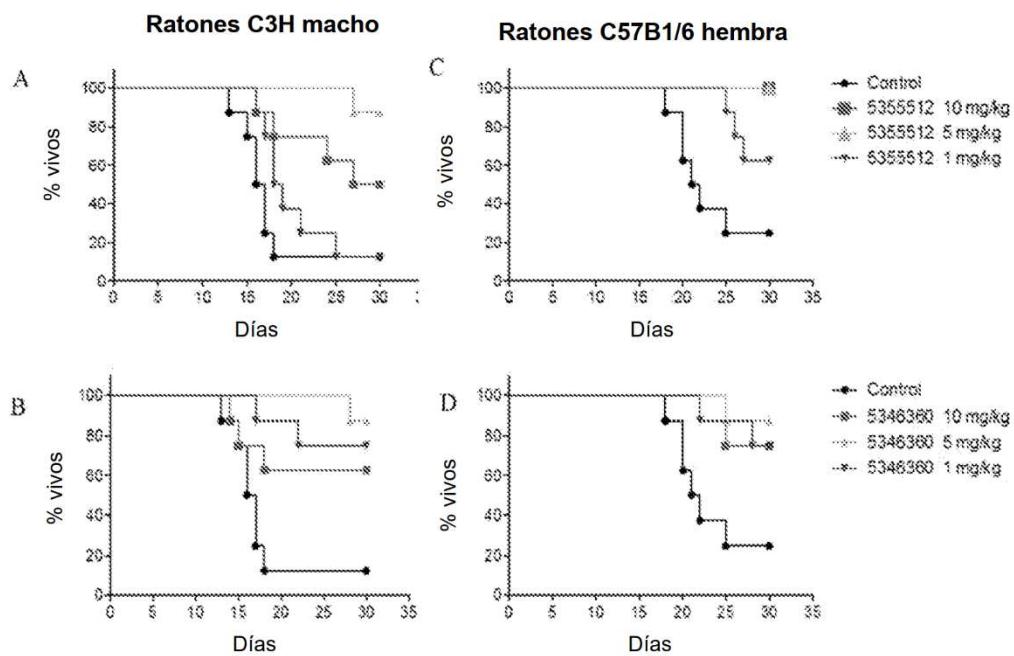


C.



- Control
- 75 mg/kg
- ★ 40 mg/kg
- ✖ 5 mg/kg

Figura 3.



ES 2 860 949 T3

Figura 4.

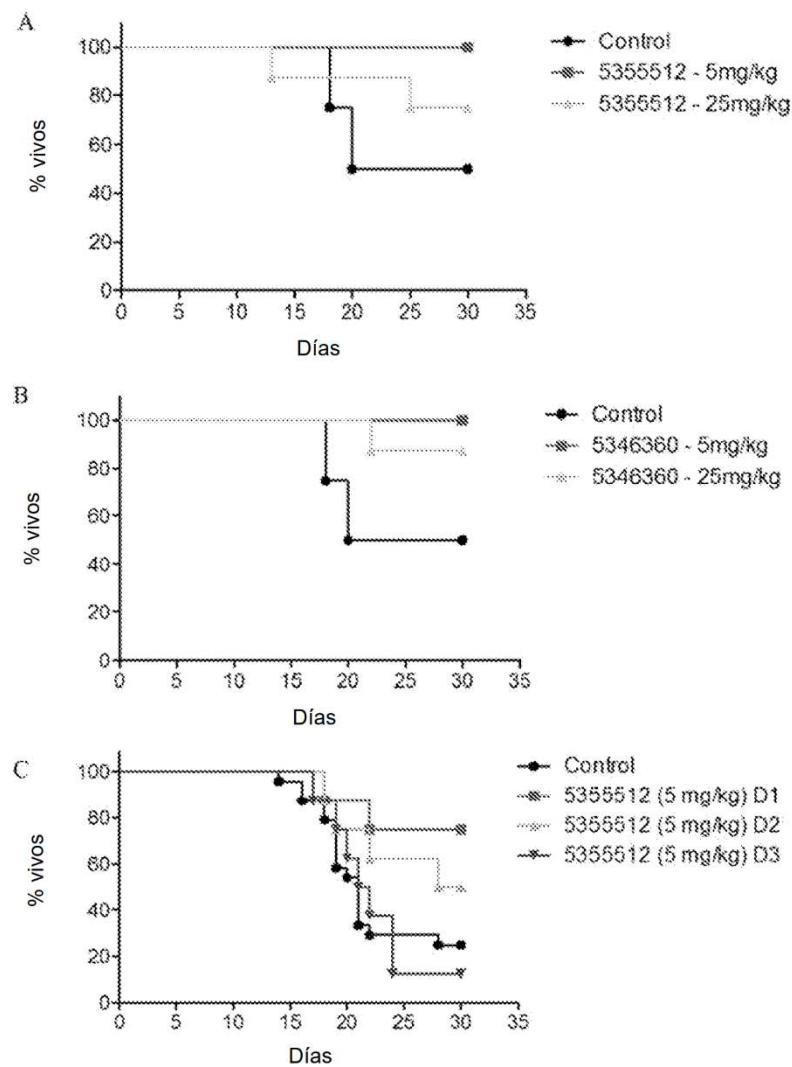


Figura 5.

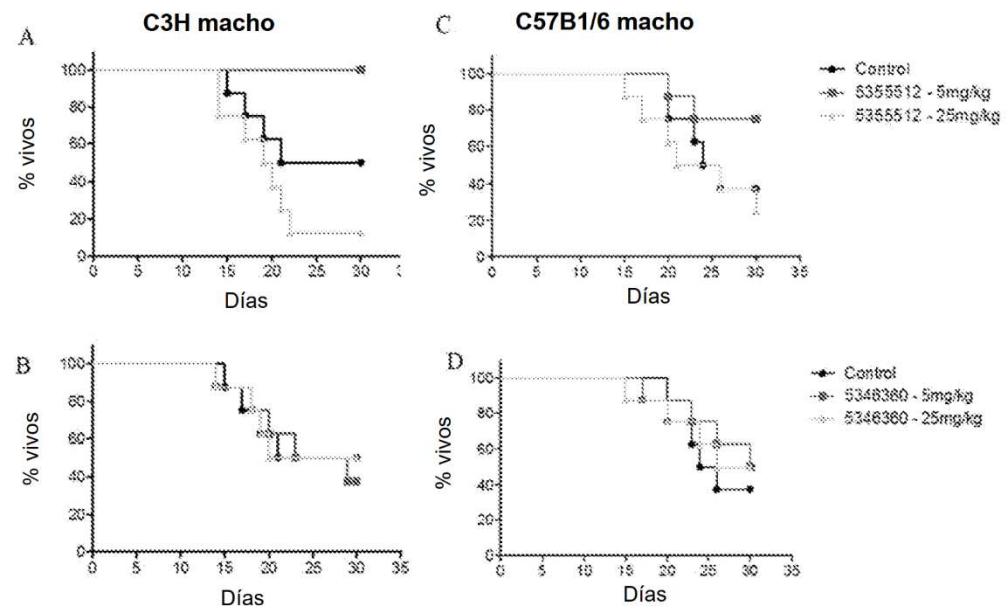


Figura 6.

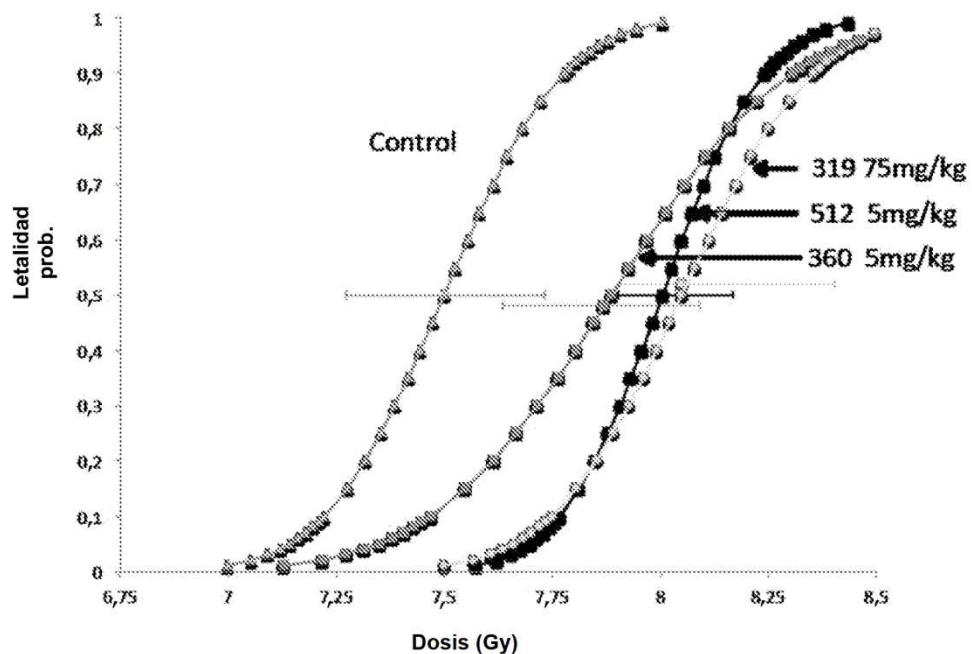
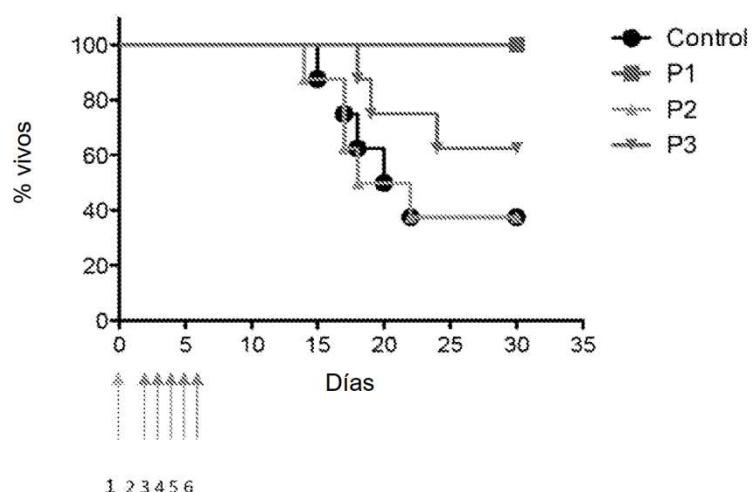


Figura 7.



ES 2 860 949 T3

Figura 8.

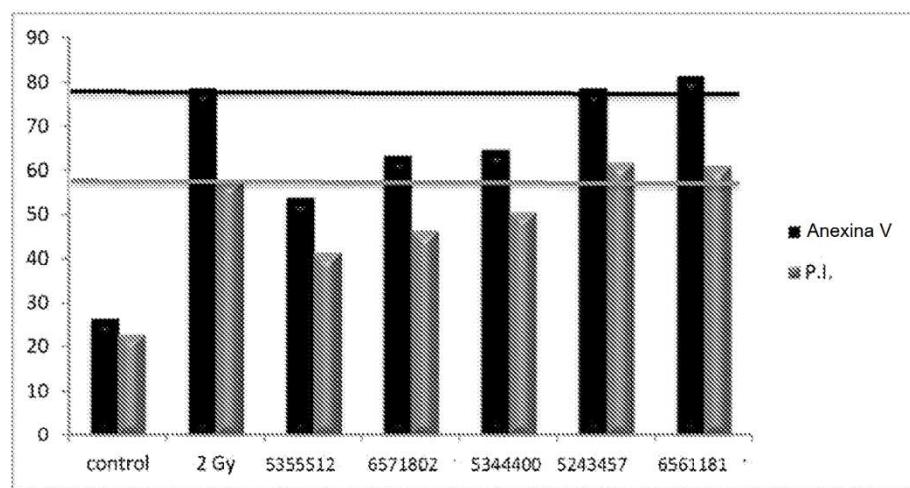
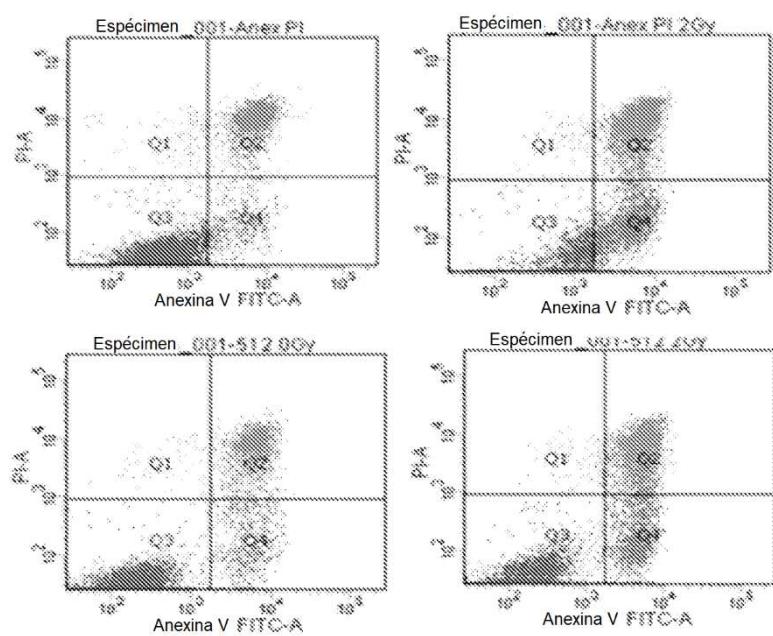


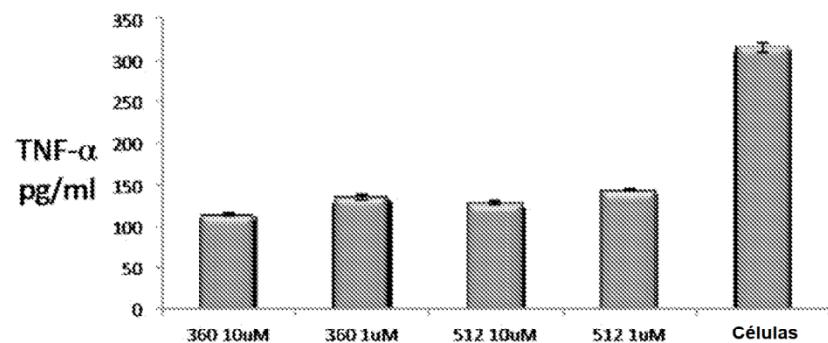
Figura 9.



ES 2 860 949 T3

Figura 10.

A.



B.

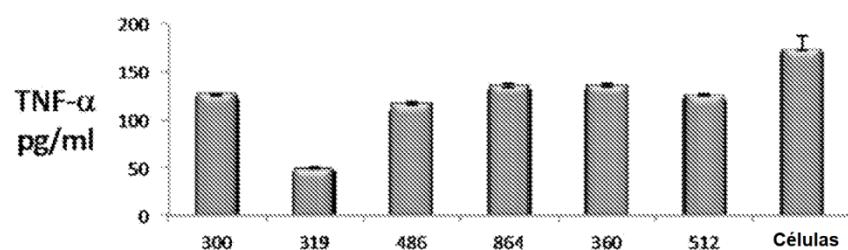
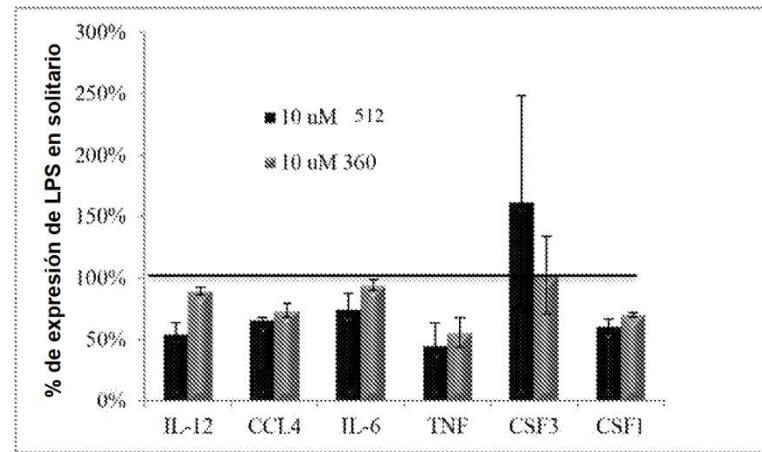
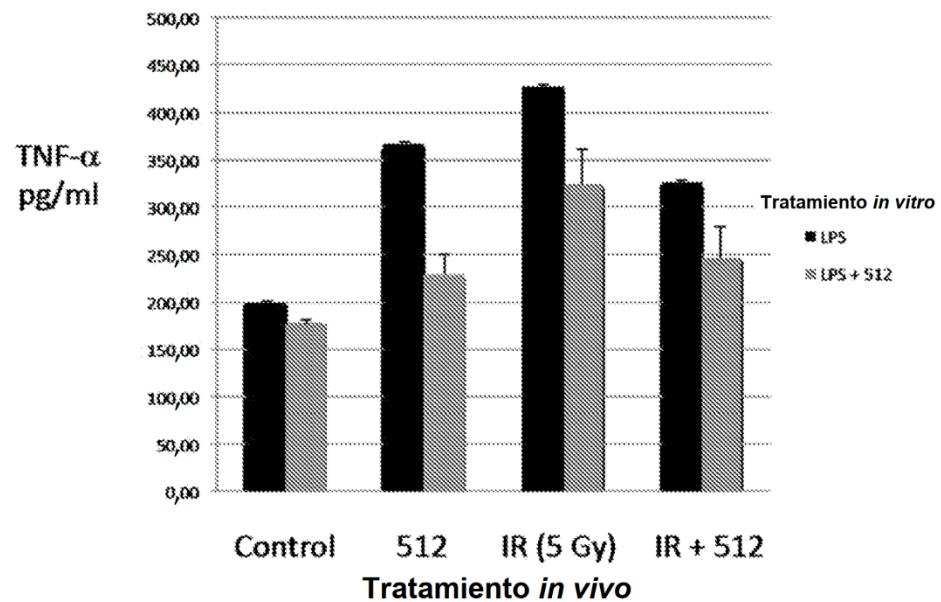


Figura 11.



ES 2 860 949 T3

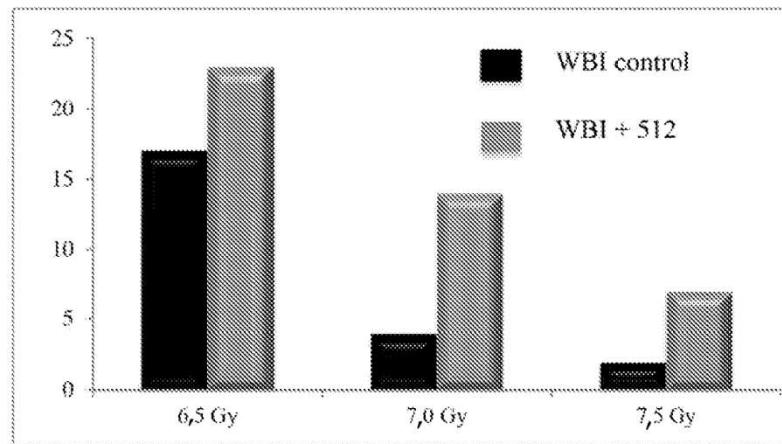
Figura 12.



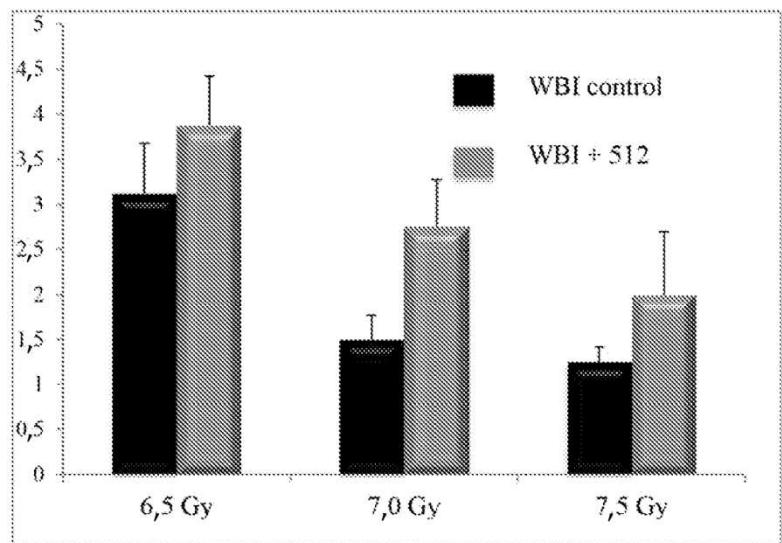
ES 2 860 949 T3

Figura 13.

A.



B.



ES 2 860 949 T3

Figura 14.

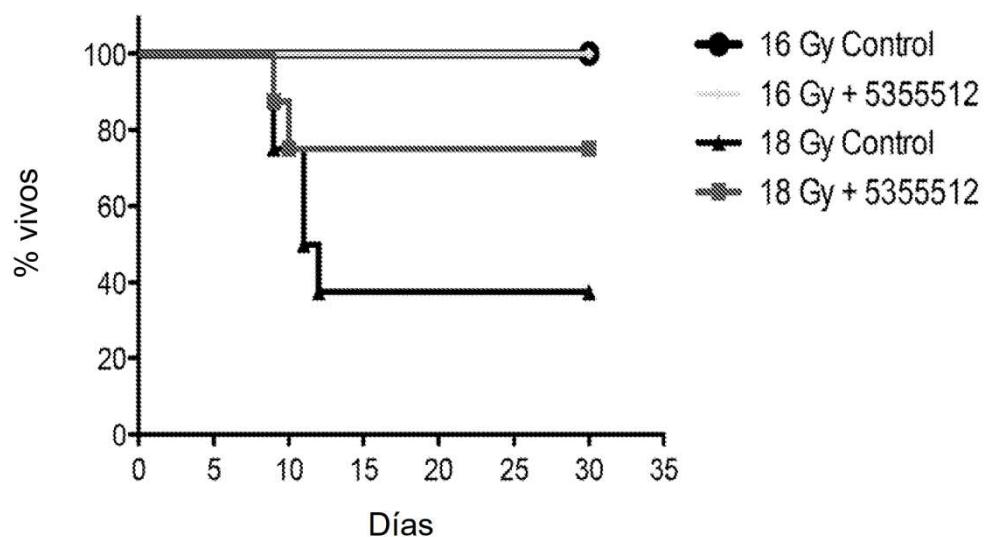
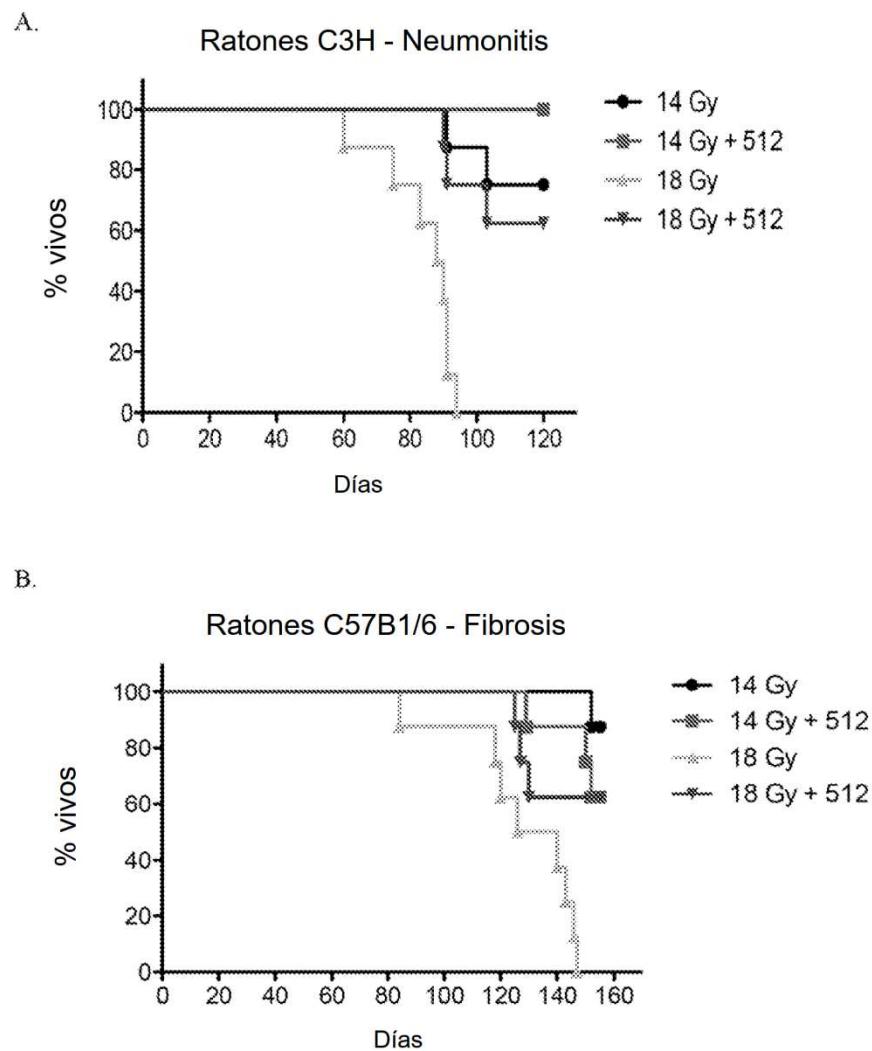


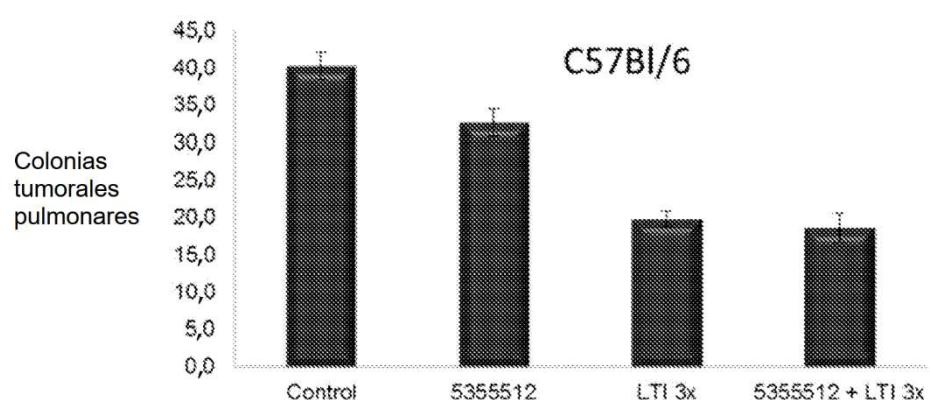
Figura 15.



ES 2 860 949 T3

Figura 16.

A.



B.

