SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-119704- -00000-0000
Fecha: 2014-06-04 11:03:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUS

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TITULO** INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE PROLIFERACION CELULAR

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** AFRAXIS HOLDINGS, INC.

DOMICILIO LA JOLLA, CA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-119704- -00000-0000

Fecha: 2014-06-04 11:03:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

hesivo de radicación

AS. 128.074

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	**TIPO DE SOLICITUD**	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/063413	**Fecha**	02.11.2012
Publicación Internacional No.	WO 2013/067423	**Fecha**	10.05.2013

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE PROLIFERACIÓN CELULAR

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. AFRAXIS HOLDINGS, INC.			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	11099 North Torrey Pines Road Suite 290, 92037	No. TELÉFONO	
CIUDAD	La Jolla	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO	CA	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	US
PAÍS DE RESIDENCIA	US		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. CAMPBELL	David	US
2. DURON	Sergio, G.	US

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. US	CA	San Diego	13318 Seagrove Street, 92130
2. US	CA	San Diego	1605 Neale Street, 92103

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO	JUAN PABLO	C.C . 80.410.337 T.P . 57492

DIRECCIÓN	Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO	7442200
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS	CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US	US	61/555,902	2011/11/04
2.			
3.			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 14-24579	Fecha: 28.08.2014

16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL *Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 1-579
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 82
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 612-614
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar:

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058884

Bogotá D.C., Junio 04 de 2014 - 10:56:21

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A. NI 860.047.372 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	7687	24/01/2014		62.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7718	24/01/2014		310.000.00
RECIBO DE CA	999999999	10256	29/01/2014		620.000.00
RECIBO DE CA	999999999	24577	04/03/2014		515.000.00
RECIBO DE CA	999999999	24579	04/03/2014		515.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	515.000.00	515.000.00
				$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-***-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-119704- -00000-0000

Fecha: 2014-06-04 11:03:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 6 / 4 (AAAA / MM / DD)	Recorrido: 2
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-119704	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD X
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El CD Anexo Contiene un total de 3 Archivos 3 en Formato pdf, los cuales Fueron procesados.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-119704- -00000-0000

Fecha: 2014-06-04 11:03:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

INHIBIDORES DE P

AK PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE PROLIFERACIÓN CELULAR

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional estadounidense n.° 61/555,902, presentada el 4 de noviembre de 2011, cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El cáncer, también llamado neoplasia maligna, se caracteriza por un crecimiento anormal de las células. Existen más de 100 tipos de cáncer, lo que incluye el cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de cerebro, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer del sistema nervioso central, leucemia y linfoma. Los síntomas de cáncer pueden variar ampliamente según el tipo de cáncer. Los tratamientos para el cáncer incluyen quimioterapia, radiación y cirugía.

Se ha asociado determinada cantidad de cánceres con alteraciones en la expresión y/o activación de cinasas activadas por p21, que constituyen componentes esenciales en las redes de señalización del factor de crecimiento y en los procesos oncogénicos que controlan la proliferación de las células, la polaridad de las células, la invasión y la organización del citoesqueleto de actina. Adicionalmente, algunos cánceres, tales como aquellos que afectan la función cognitiva, se asocian con alteraciones en la morfología y/o densidad de las espinas dendríticas, que son protuberancias membranosas de las dendritas de las neuronas que sirven como estructuras altamente especializadas para la formación, el mantenimiento y el funcionamiento de la sinapsis.

Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) se caracterizan por una cantidad de deficiencias afectivas y cognitivas. Por ejemplo, un signo clínico de individuos con Alzheimer es el deterioro cognitivo progresivo. A nivel mundial, aproximadamente 24 millones de personas sufren demencia. El 60 % de estos casos se deben al Alzheimer.

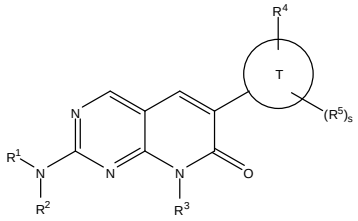
Los efectos del cáncer y de los trastornos del SNC son devastadores para la calidad de vida de aquellos afligidos,

así como también para la de sus familias. Adicionalmente, el cáncer y los trastornos del SNC imponen una gran carga a nivel de asistencia médica en la sociedad.

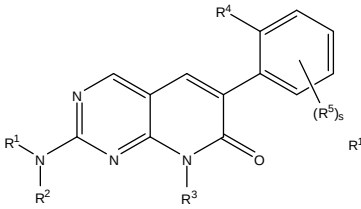
COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En la presente se describen compuestos, composiciones y métodos para tratar a un individuo que padece trastorno de proliferación celular, mediante la administración a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de una cinasa activada por p21 (PAK, por sus siglas en inglés), por ejemplo, un inhibidor de PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5 o PAK6 tal como se describe en la presente. La familia de la cinasa activada por p21 (PAK) de las cinasas serina/treonina juega un rol crucial en los procesos fisiológicos, lo que incluye motilidad, supervivencia, mitosis, transcripción y traducción. Los PAK se conservan desde el punto de vista evolutivo y se expresan ampliamente en una cantidad de tejidos y se expresan y/o activan en forma irregular en muchos tipos de cáncer. En algunas modalidades, los inhibidores de uno o más de las PAK del Grupo I (PAK1, PAK2 y/o PAK3) y/o de las PAK del Grupo II (PAK4, PAK5 y/o PAK6) se administran para inihibir una proliferación celular anómala.

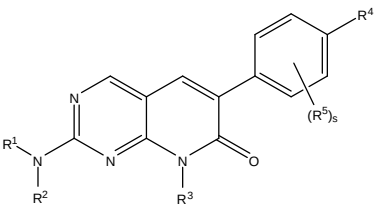
En un aspecto hay un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal o N-óxido de este farmacéuticamente aceptable.



Fórmula I



Fórmula II



Fórmula III;

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido con alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alcoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; alcoxi sustituido o no sustituido; aralcoxi sustituido o no sustituido; heteroalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido;

cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; espiro-cicloaquil-heterocicloalquilo; -alquileno-$S(=O)R^9$; -alquileno-$S(=O)_2R^9$; o -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T o el anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4 o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T o el anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -OCF_2H, -CF_3, -SR^8, -$NR^{10}S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2N(R^{10})_2$, -

$S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

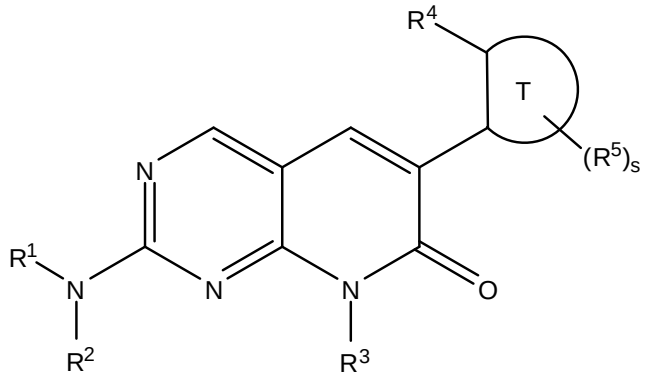
cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

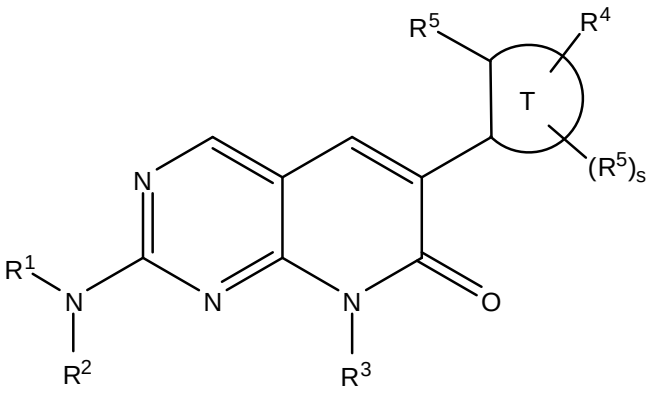
En algunas modalidades hay un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I.

En una modalidad mejorada, el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia

En otra modalidad mejorada, el compuesto de la Fórmula I tiene la estructura de la Fórmula Ib:



Fórmula Ib

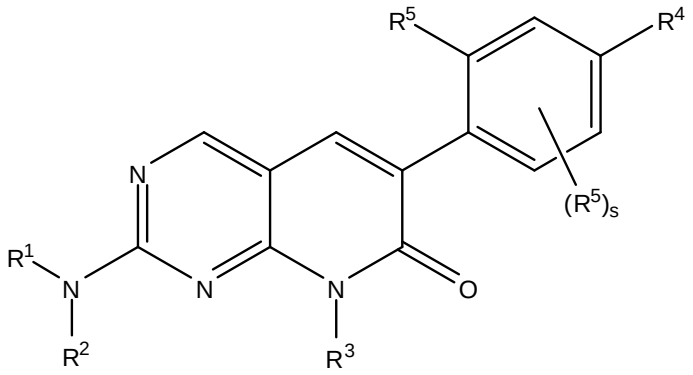
donde s es 0-3.

En alguna modalidad, es un compuesto de Fórmula I done el anillo T es arilo. En una modalidad mejorada, arilo es fenilo. En otra modalidad mejorada, arilo es naftaleno.

En alguna modalidad, el anillo T en el compuesto de la Fórmula I se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo.

En algunas modalidades hay un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula II. En algunas modalidades hay un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III.

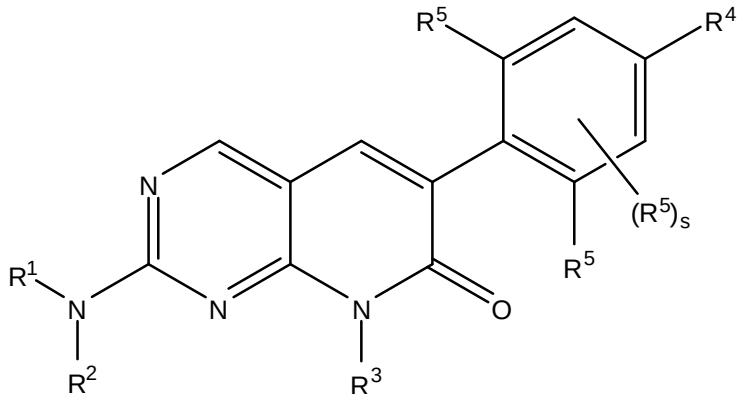
En una modalidad mejorada, el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III tiene la estructura de la Fórmula IIIa:



Fórmula IIIa

donde s es 0-3.

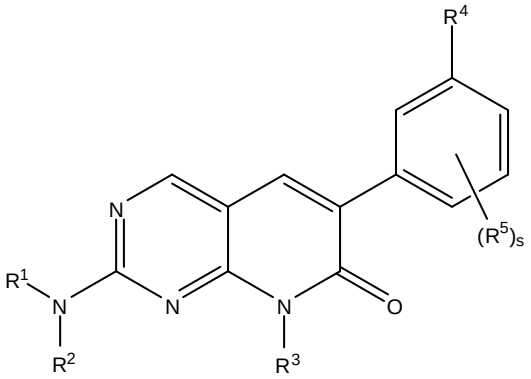
En otra modalidad mejorada, el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III tiene la estructura de la Fórmula IIIb:



Fórmula IIIb;

donde s es 0-2.

En otro aspecto hay un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de este,



Fórmula IV

donde:

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alcoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, cicloaquilo, arilo, heteroarilo

o heteroalicíclico sustituidos o no sustituidos; alcoxi sustituido o no sustituido; aralcoxi sustituido o no sustituido; heteroalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; espiro -cicloaquil-heterocicloalquilo; -alquileno-S(=O)R^9; -alquileno-S(=O)$_2R^9$; o -S(=O)$_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es un anillo de heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4, anillo de heteroarilo bicíclico

sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4 o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En algunas modalidades, R^4 en la Fórmula IV es un anillo de heteroarilo monocíclico de 6 miembros unido a C sustituido o no sustituido o un anillo de heteroarilo bicíclico unido a C sustituido o no sustituido. En una modalidad mejorada, R^4 se selecciona de piridina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo o imidazopiridinilo.

En algunas modalidades, R^4 en la Fórmula I-IV es un heteroarilo unido a C sustituido o no sustituido. En una modalidad mejorada, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-

2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo.

En algunas modalidades, R^4 en la Fórmula I-IV es un heterocicloalquilo unido a *C*. En una modalidad mejorada, el heterocicloalquilo se selecciona de pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo.

En algunas modalidades, cada R^5 en la Fórmula I-IV se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -OH, $-OCF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-N(R^{10})_2$, un alquilo sustituido o no sustituido, o un alcoxi sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, cada R^5 en la Fórmula I-IV se selecciona independientemente de halógeno, $-N(R^{10})_2$, o un alquilo sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, s en la Fórmula I-IV es 0. En algunas modalidades, s en la Fórmula I-IV es 1. En algunas modalidades, s en la Fórmula I-IV es 2.

En algunas modalidades, R^3 en la Fórmula I-IV es H. En algunas modalidades, R^3 en la Fórmula I-IV es un alcoxi sustituido o no sustituido, o un amino sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^3 en la Fórmula I-IV es un alquilo sustituido o no sustituido, o un heteroalquilo sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, R^3 en la Fórmula I-IV es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad mejorada, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En otra modalidad mejorada, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo.

En algunas modalidades, R^3 en la Fórmula I-IV es un cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o un heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, R^3 en la Fórmula I-IV es un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En modalidad mejorada, el arilo es fenilo. En

otra modalidad mejorada, el heteroarilo es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo o imidazopiridinilo.

En algunas modalidades, R^3 en la Fórmula I-IV es un arilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, R^2 en la Fórmula I-IV es un heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o un aralcoxi sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^2 en la Fórmula I-IV es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos.

En algunas modalidades, R^2 en la Fórmula I-IV es un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo no sustituido. En una modalidad mejorada, el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En otra modalidad mejorada, el heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo.

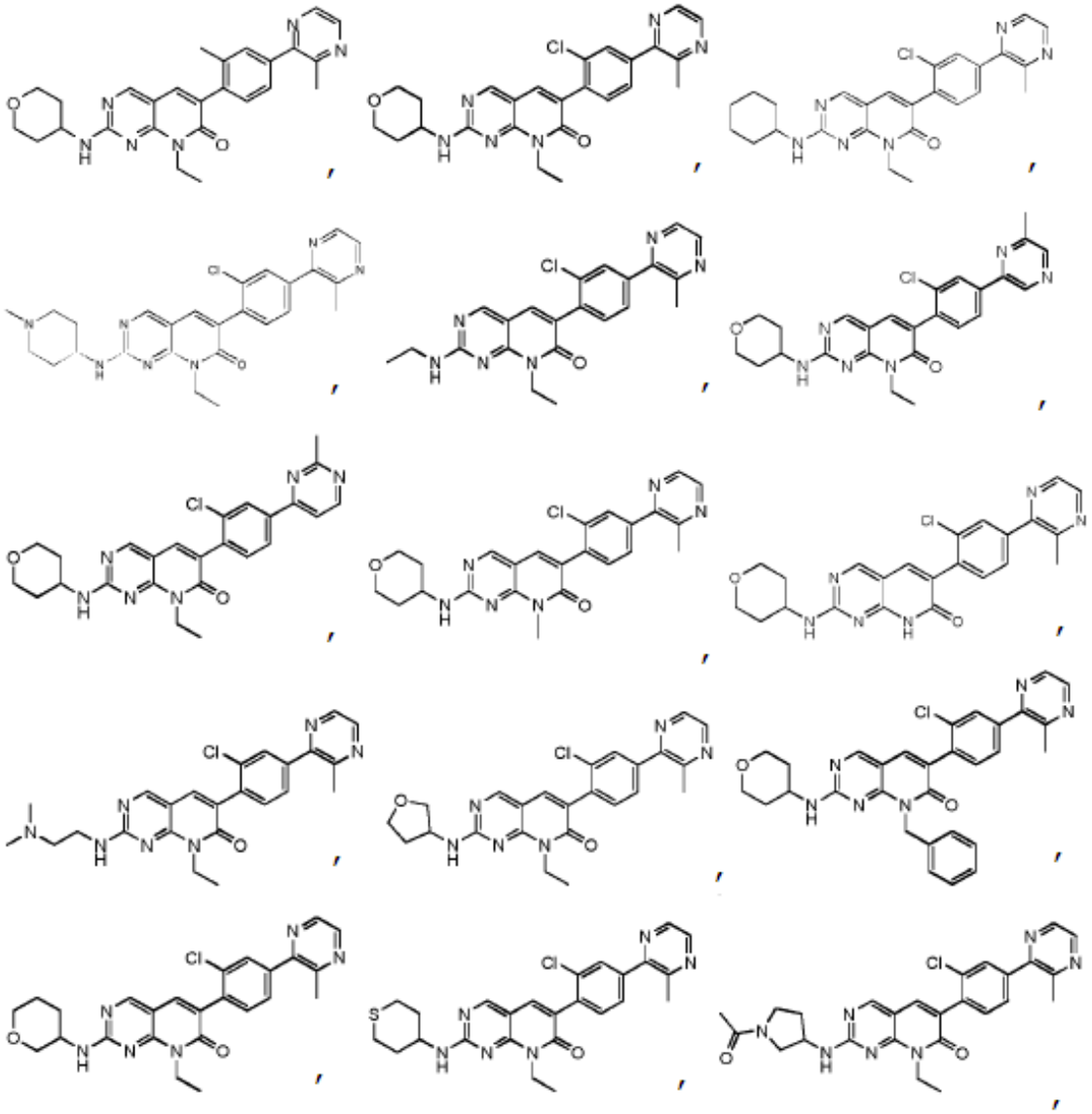
En algunas modalidades, R^2 en la Fórmula I-IV es un cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, o un heterocicloalquilalquilo no sustituido. En algunas modalidades, R^2 en la Fórmula I-IV es espiro -cicloaquil-heterocicloalquilo.

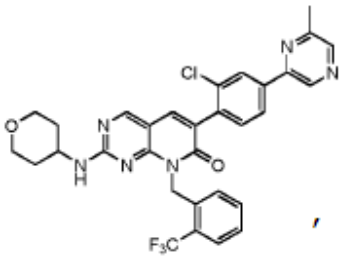
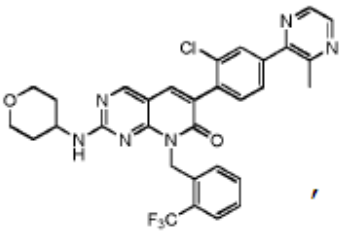
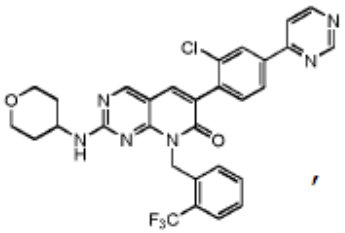
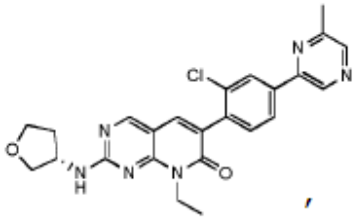
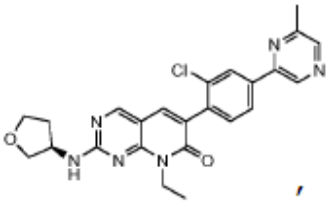
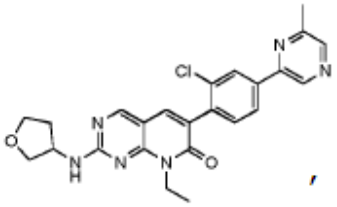
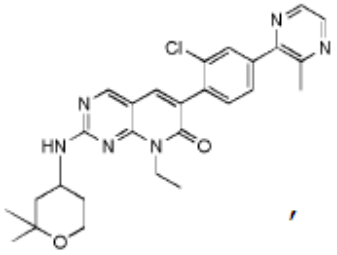
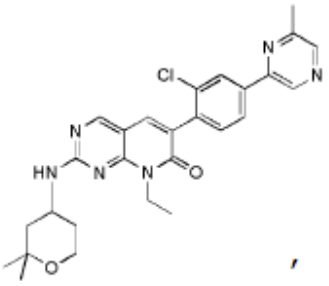
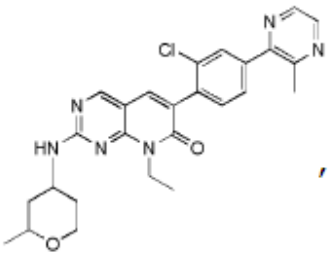
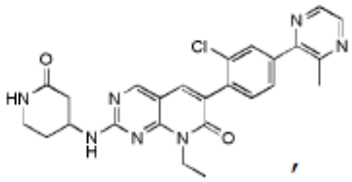
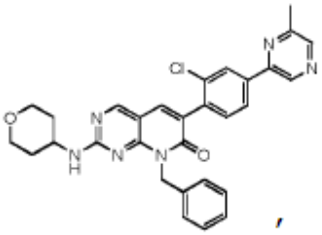
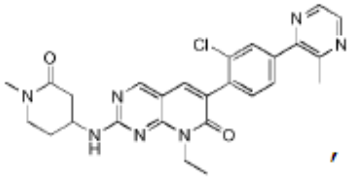
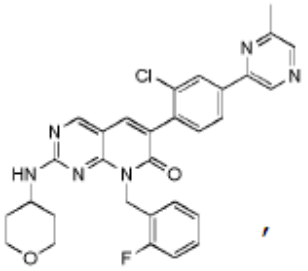
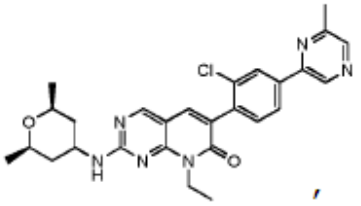
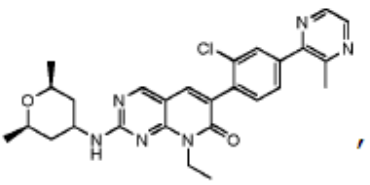
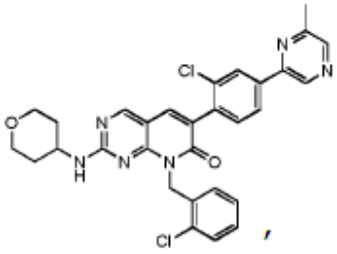
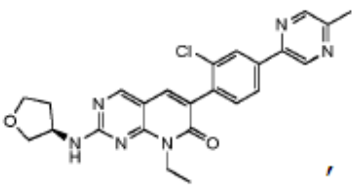
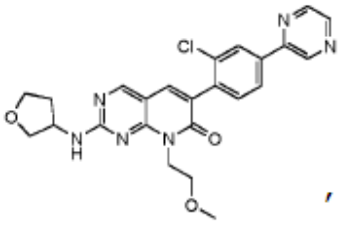
En algunas modalidades, R^2 en la Fórmula I-IV es -alquileno-$S(=O)R^9$, o -alquileno-$S(=O)_2R^9$. En una modalidad mejorada, el -alquileno- es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$.

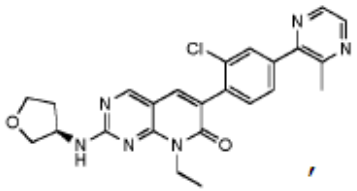
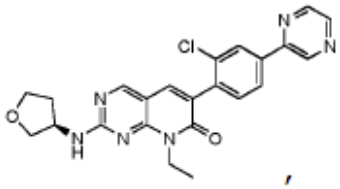
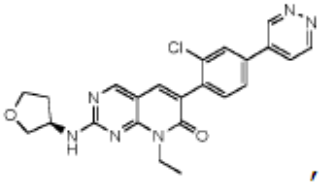
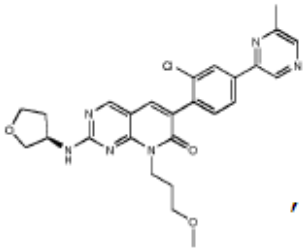
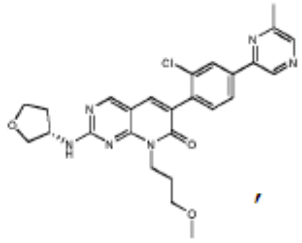
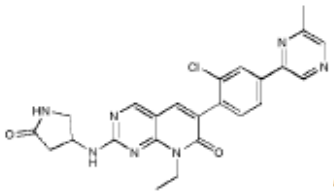
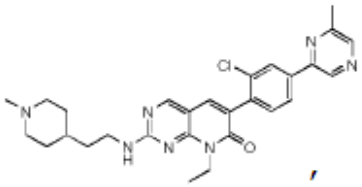
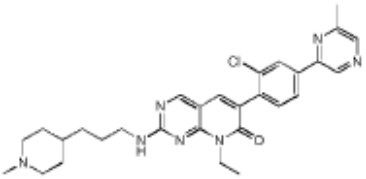
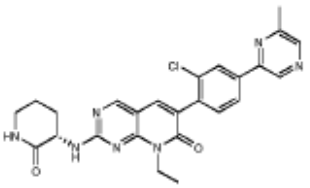
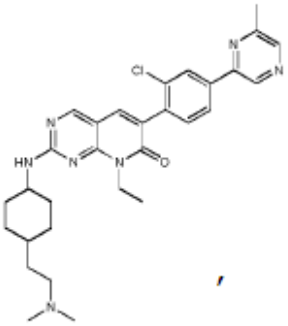
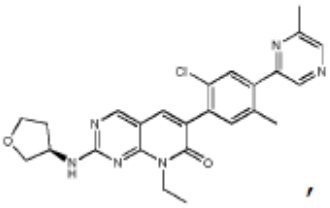
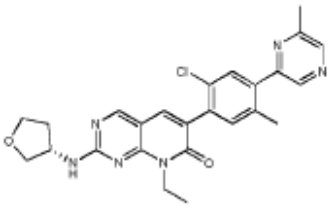
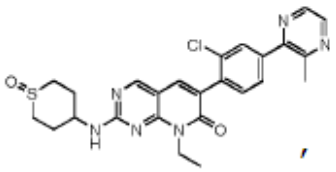
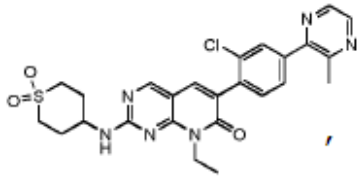
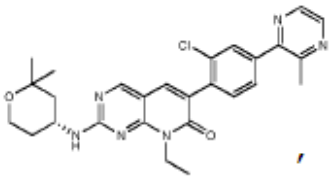
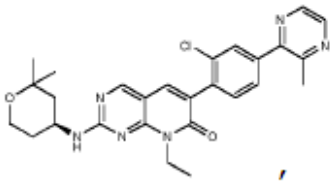
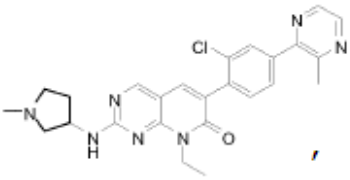
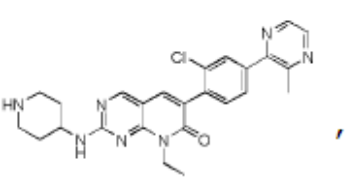
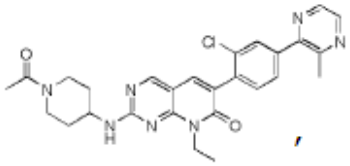
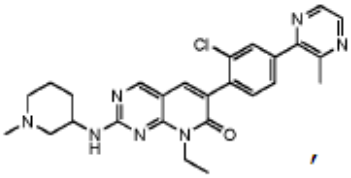
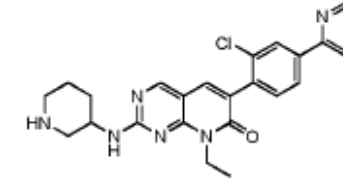
En algunas modalidades, R^2 en la Fórmula I-IV es $-S(=O)_2R^9$.

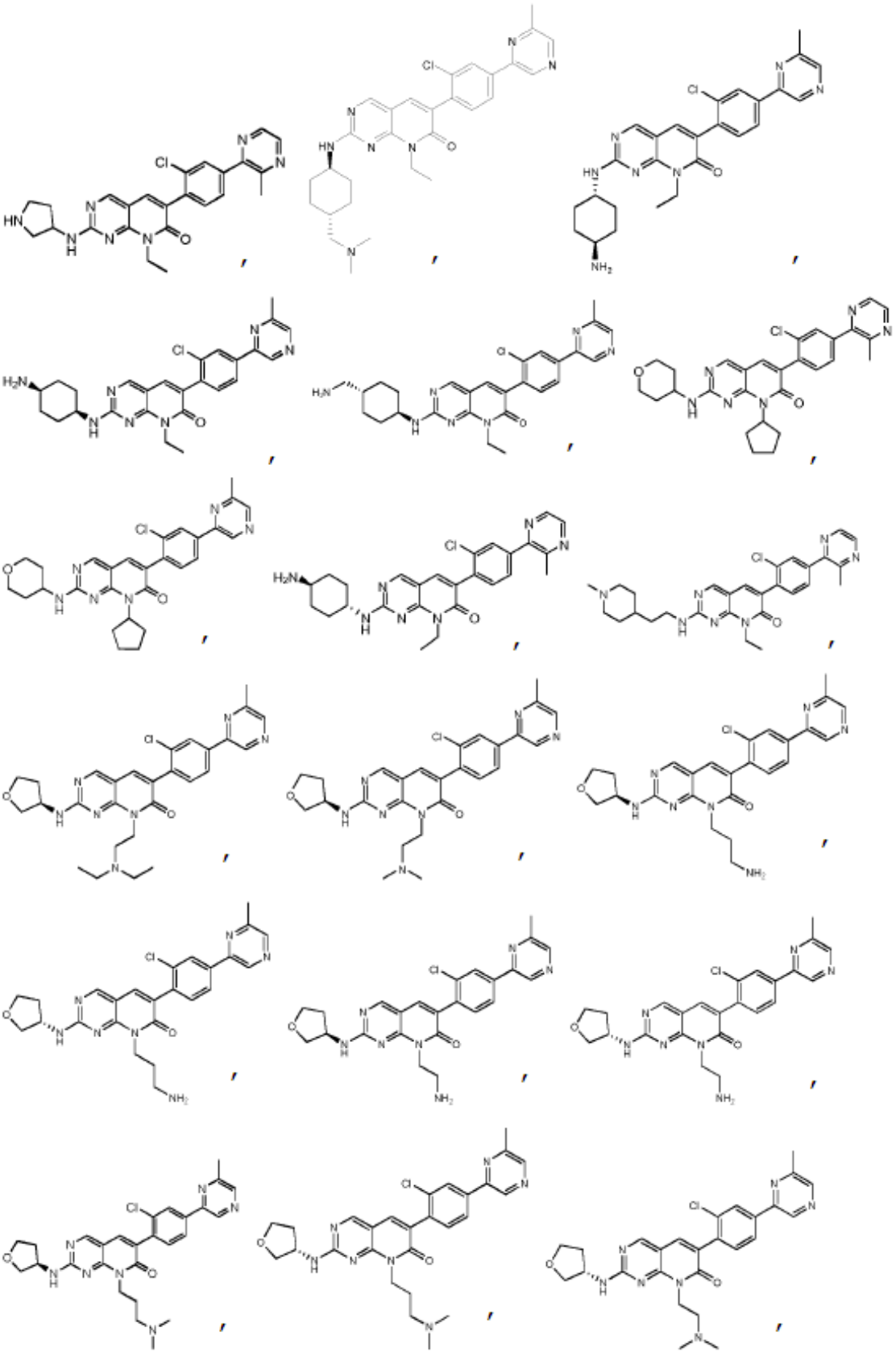
En algunas modalidades, R^1 en la Fórmula I-IV es H. En alguna modalidad, R^1 en la Formula I-IV es alquilo sustituido o no sustituido.

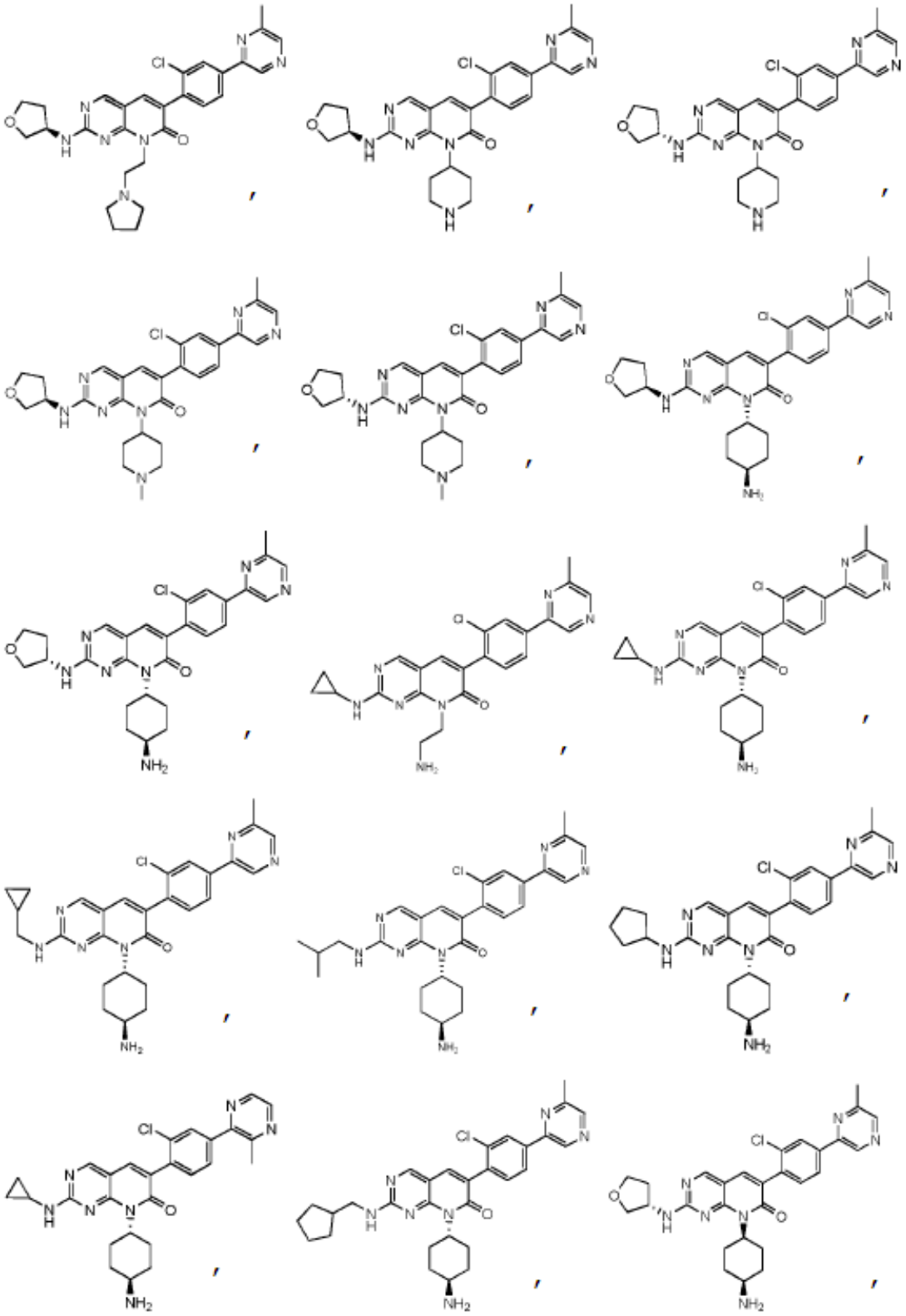
En otro aspecto, es un compuesto que se selecciona de:

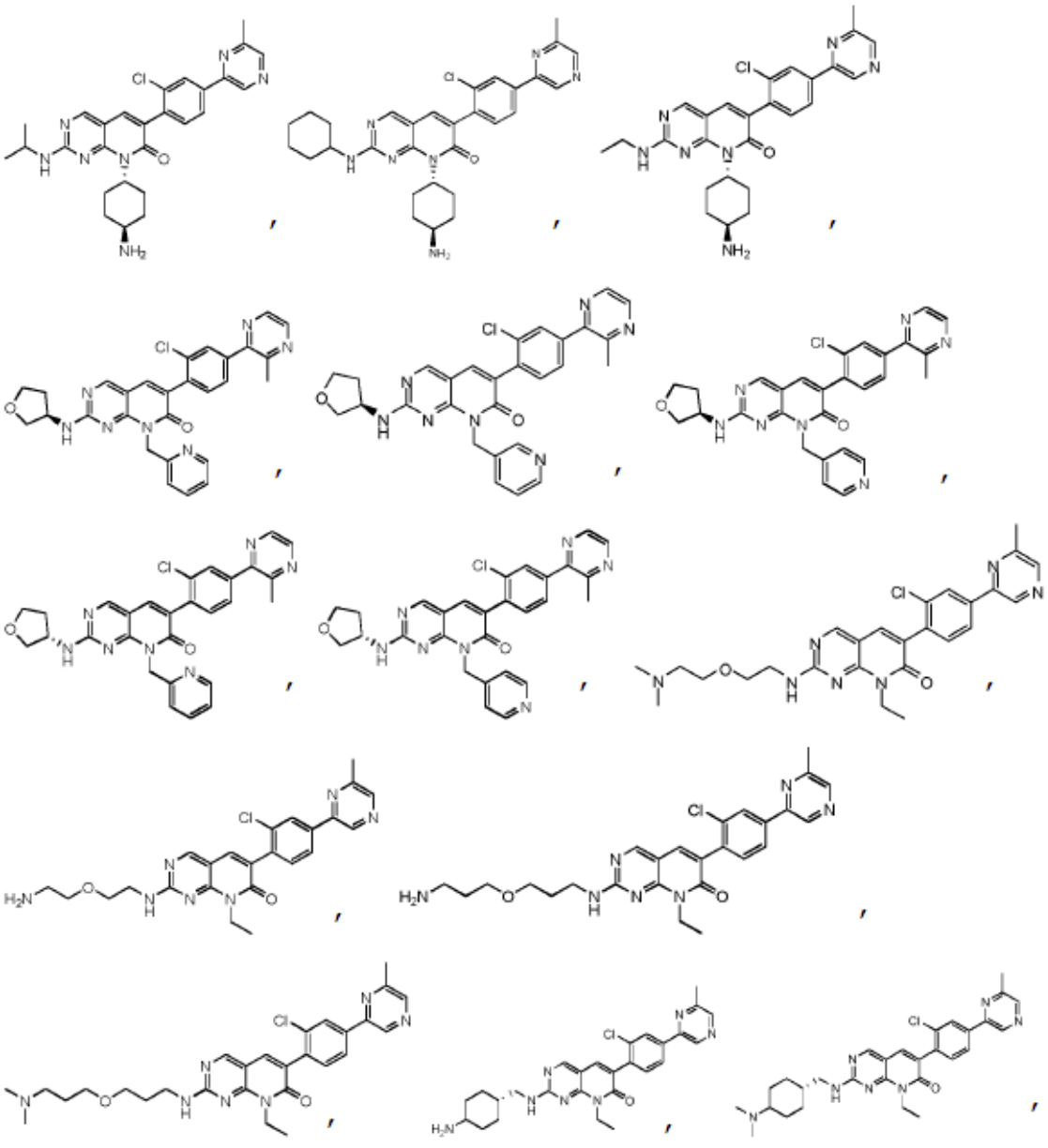


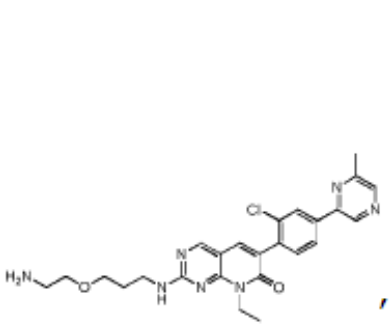
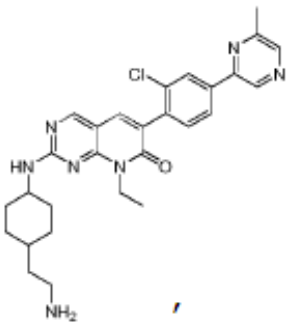
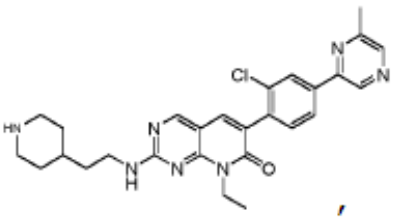
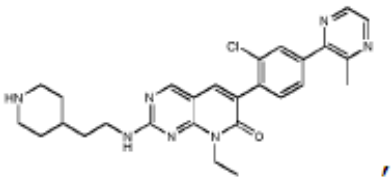
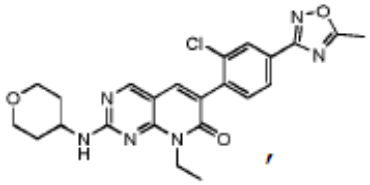
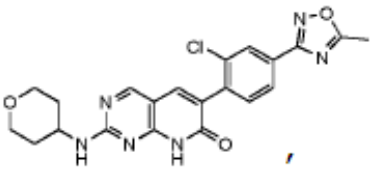
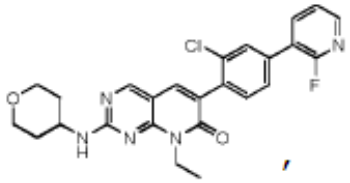
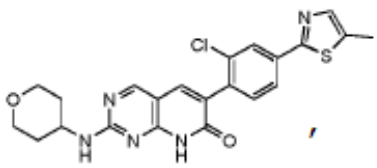
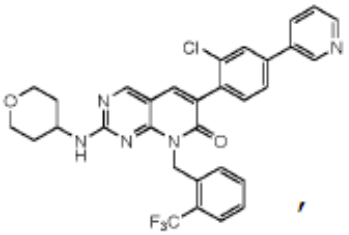
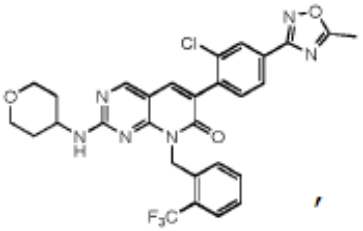
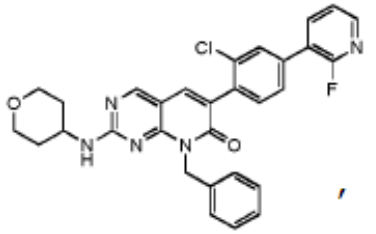
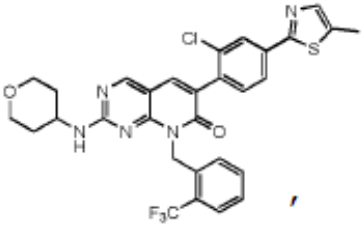
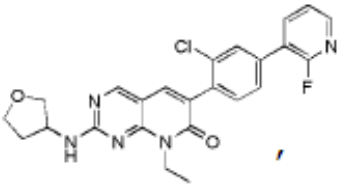
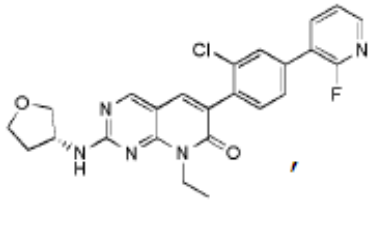
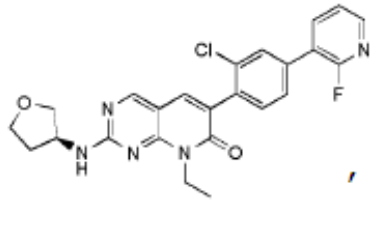
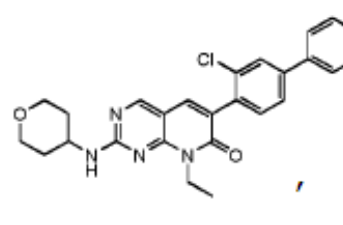
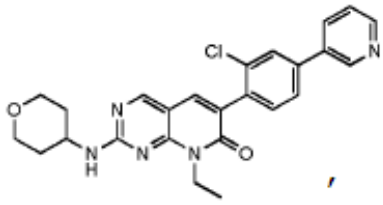
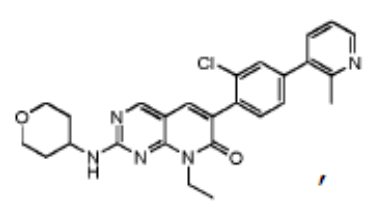
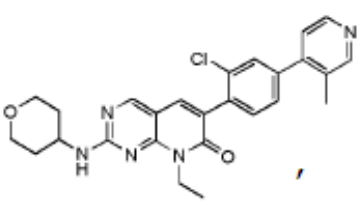



















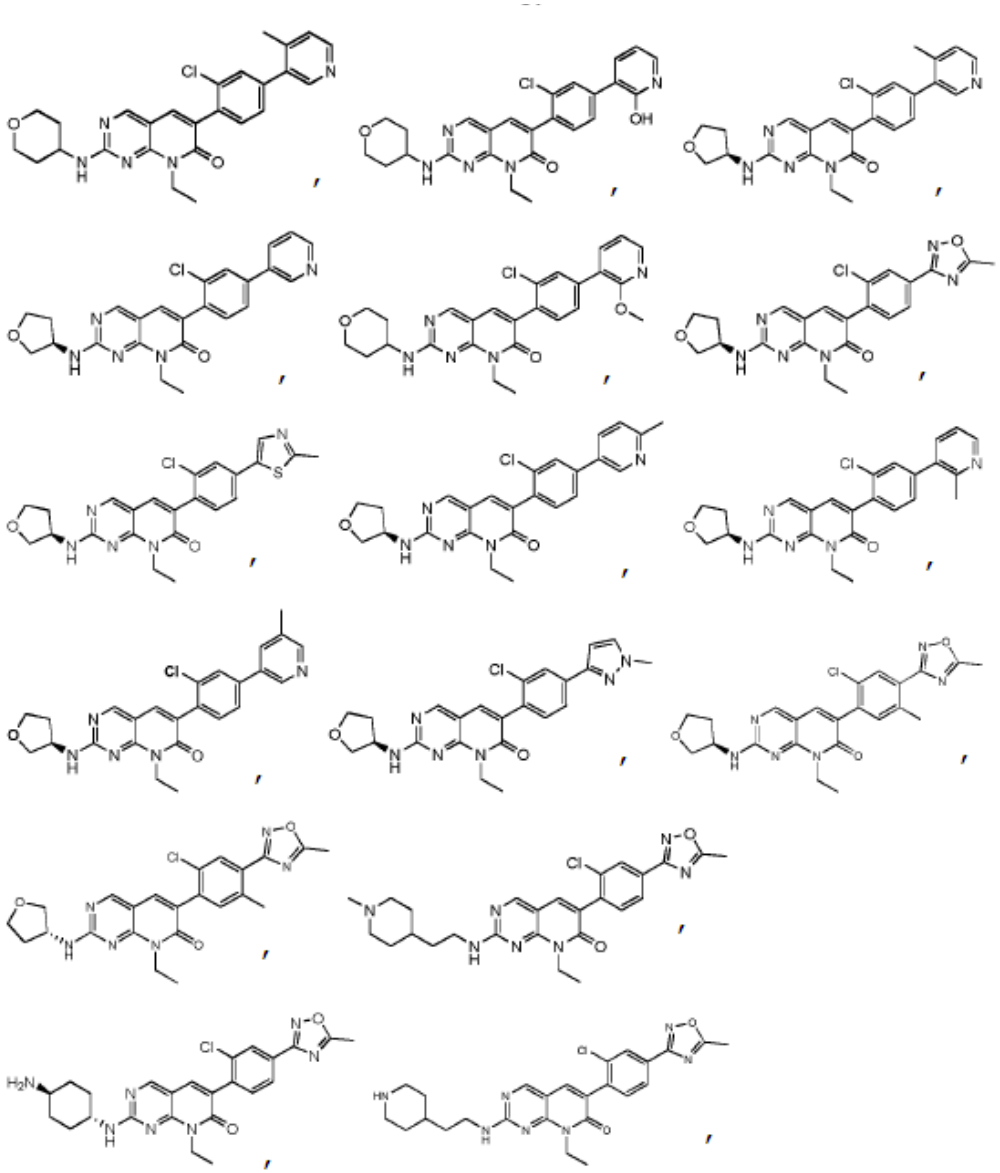






























una sal o un N-óxido farmacéuticamente aceptables de este.

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I-IV, o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este, y un portador

farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto de la Fórmula I-IV es tal como se describe en la presente.

En algunas modalidades de la presente se proporcionan métodos para tratar un trastorno de proliferación celular, donde el método comprende administrarle a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I-IV tal como se describe en la presente o una composición que comprende un compuesto o un portador farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente.

En algunas modalidades, el trastorno de proliferación celular es un cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de ovario, leucemia o linfoma. En modalidad mejorada, el cáncer cerebral es glioblastoma. En otra modalidad mejorada, el cáncer de pulmón es mesotelioma. En otra modalidad mejorada, el cáncer de riñón es carcinoma de las células renales. En otra modalidad mejorada, el cáncer del sistema nervioso central es un tumor asociado con la

neurofibromatosis tipo 1 o la neurofibromatosis tipo 2. En una modalidad mejorada adicional, el tumor asociado con la neurofibromatosis tipo 1 o la neurofibromatosis tipo 2 es un neurofibroma, glioma óptico, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, schwannoma, ependimoma o meningioma.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer recurrente. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer resistente al tratamiento. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer maligno.

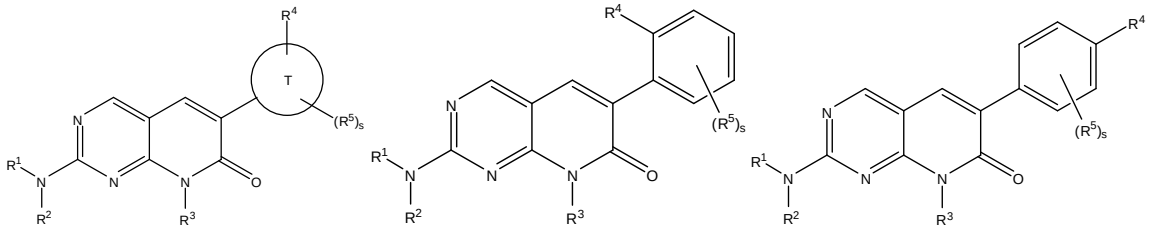
En algunas modalidades de cualquiera de los métodos que anteceden, el método comprende adicionalmente la administración de un segundo agente terapéutico que alivie uno o más síntomas asociados con un trastorno de proliferación celular.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico adicional es un agente contra el cáncer. En algunas modalidades, el agente terapéutico contra el cáncer se selecciona de un agente proapoptótico, un inhibidor de cinasa, o un inhibidor de la tirosina cinasa receptor. En una modalidad mejorada, el agente proapoptótico es un antagonista del inhibidor de las proteínas de apoptosis

(PIA). En una modalidad mejorada adicional, el antagonista de las proteínas PIA es BV6 o G-416. En otra modalidad mejorada, el inhibidor de cinasa es gefitinib, U0126, dasatinib, nilotinib, Akt VIII o imatinib. En otra modalidad mejorada, el inhibidor receptor es afatinib, erlotinib, lapatinib, pegaptanib, pazopanib, sunitinib, ranibixumab, vandetanib o ZD6474.

Si bien hay compuestos y composiciones de la presente descripción que se describen dentro de esta como Fórmula I-IV, otros compuestos, tales como los de la Fórmula I-IV en que R_2 es un alquilo sustituido con hidroxilo, metoxi, tiol, tiometoxi y halógeno, que se describen en la solicitud PCT presentada simultáneamente (N.° de expediente 36367-724.602), también son adecuados para el método de tratamiento de un trastorno de proliferación celular tal como se describe en la presente. Pese a que estos compuestos (descritos en la solicitud PCT presentada simultáneamente) no son parte de la presente descripción que se refiere a composiciones o compuestos químicos, estos son parte de la presente descripción que se refiere al método para tratar trastornos de proliferación celular.

En la presente, en algunas modalidades, se proporcionan métodos para el tratamiento de un trastorno de proliferación celular, donde el método comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula A, Fórmula B o Fórmula C, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de esta:



Fórmula A Fórmula B Fórmula C

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo

sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T o el anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4 o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T o el anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -OCF_2H, -CF_3, -SR^8, -$NR^{10}S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2N(R^{10})_2$, -$S(=O)R^9$, -$S(=O)_2R^9$, -$C(=O)R^9$, -$OC(=O)R^9$, -CO_2R^{10}, -$N(R^{10})_2$, -

$C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo y s es 0-4.

En algunas modalidades, el trastorno de proliferación celular es un cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona

de cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de ovario, leucemia o linfoma. En modalidad mejorada, el cáncer cerebral es glioblastoma. En otra modalidad mejorada, el cáncer de pulmón es mesotelioma. En otra modalidad mejorada, el cáncer de riñón es carcinoma de las células renales. En otra modalidad mejorada, el cáncer del sistema nervioso central es un tumor asociado con la neurofibromatosis tipo 1 o la neurofibromatosis tipo 2. En una modalidad mejorada adicional, el tumor asociado con la neurofibromatosis tipo 1 o la neurofibromatosis tipo 2 es un neurofibroma, glioma óptico, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, schwannoma, ependimoma o meningioma.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer recurrente. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer resistente al tratamiento. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer maligno.

En algunas modalidades de cualquiera de los métodos que anteceden, el método comprende adicionalmente la administración de un segundo agente terapéutico que alivie

uno o más síntomas asociados con un trastorno de proliferación celular.

En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico adicional es un agente contra el cáncer. En algunas modalidades, el agente terapéutico contra el cáncer se selecciona de un agente proapoptótico, un inhibidor de cinasa, o un inhibidor de la tirosina cinasa receptor. En una modalidad mejorada, el agente proapoptótico es un antagonista del inhibidor de las proteínas de apoptosis (PIA). En una modalidad mejorada adicional, el antagonista de las proteínas PIA es BV6 o G-416. En otra modalidad mejorada, el inhibidor de cinasa es gefitinib, U0126, dasatinib, nilotinib, Akt VIII o imatinib. En otra modalidad mejorada, el inhibidor receptor es afatinib, erlotinib, lapatinib, pegaptanib, pazopanib, sunitinib, ranibixumab, vandetanib o ZD6474.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las características de la presente descripción se establecen en detalle en las reivindicaciones adjuntas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se pueden obtener con referencia a la siguiente descripción detallada que establece modalidades ilustrativas,

en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos en los cuales:

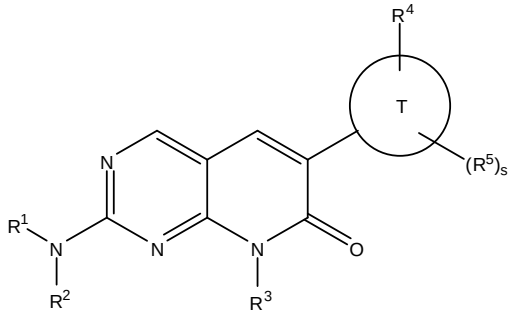
La **Figura 1** describe formas ilustrativas de espinas dendríticas.

La **Figura 2** describe la modulación del diámetro de la cabeza de la espina dendrítica por un inhibidor de PAK de molécula pequeña.

La **Figura 3** describe la modulación de la longitud de la espina dendrítica por un inhibidor de PAK de molécula pequeña.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En la presente se proporcionan, en determinadas modalidades, compuestos que tienen la estructura de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o N óxido de estos:



Fórmula I;

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alcoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; alcoxi sustituido o no sustituido; aralcoxi sustituido o no sustituido; heteroalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; espiro-cicloaquil-heterocicloalquilo; -alquileno-$S(=O)R^9$; -alquileno-$S(=O)_2R^9$; o -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido,

heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-N\ R^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad hay un compuesto de la Fórmula I donde el anillo T es arilo. En modalidad mejorada, el arilo es fenilo. En modalidad mejorada, el arilo es naftaleno.

En una modalidad hay un compuesto de Fórmula I donde el anillo T se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo,

tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirrolilo. En algunas modalidades, el anillo T es furanilo. En algunas modalidades, el anillo T es tiofenilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es imidazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es isoxazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es oxazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es isotiazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es tiazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1,2,3-triazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1,3,4-triazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,3-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,5-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-3,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,3-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,5-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-3,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es tetrazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es piridinilo. En algunas

modalidades, el anillo T es piridazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirimidinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es triazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es indolilo. En algunas modalidades, el anillo T es benzofuranilo. En algunas modalidades, el anillo T es bencimidazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es indazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirrolopiridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es imidazopiridinilo.

En una modalidad adicional hay un compuesto de Fórmula I, donde R^4 es heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es

morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

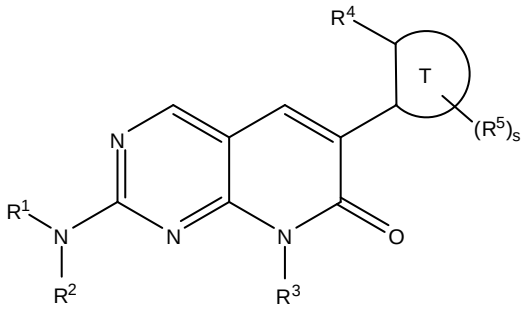
En una modalidad hay un compuesto de Fórmula I, donde R^4 es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unidos a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un furanilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiofenilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isoxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un

oxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isotiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,2,3-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,3,4-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tetrazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas

modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

En aun otra modalidad hay un compuesto de Fórmula I, donde R^4 es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

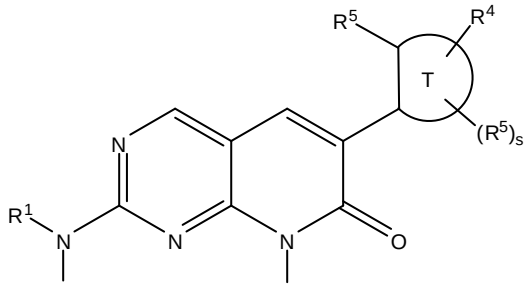
En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula I que tiene la estructura de Fórmula Ia:



Fórmula Ia;

donde el anillo T, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y s son como se describe anteriormente.

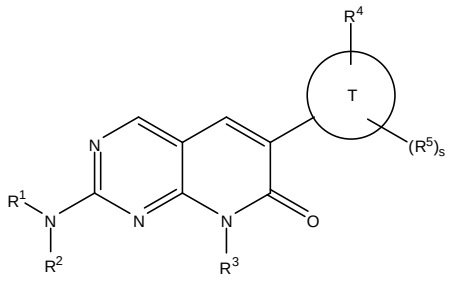
En otra modalidad, hay un compuesto de la Fórmula I que tiene la estructura de Fórmula Ib:



Fórmula Ib;

donde el anillo T, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 son como se describe anteriormente y s es 0-3.

En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de Fórmula Ic o una sal farmacéuticamente aceptable o N óxido de estos:



Fórmula Ic;

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alcoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; alcoxi sustituido o no sustituido; aralcoxi sustituido o no sustituido; heteroalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; espiro-cicloaquil-heterocicloalquilo; -alquileno-S(=O)R9; -alquileno-S(=O)2R9; o -S(=O)2R9;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$,

alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad hay un compuesto de la Fórmula Ic donde el

anillo T es arilo. En modalidad mejorada, el arilo es fenilo. En modalidad mejorada, el arilo es naftaleno.

En una modalidad hay un compuesto de Fórmula Ic donde el anillo T se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirrolilo. En algunas modalidades, el anillo T es furanilo. En algunas modalidades, el anillo T es tiofenilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es imidazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es isoxazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es oxazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es isotiazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es tiazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1,2,3-triazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1,3,4-triazolilo. En algunas

modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,3-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,5-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-3,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,3-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,5-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-3,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es tetrazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es piridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es piridazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirimidinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es triazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es indolilo. En algunas modalidades, el anillo T es benzofuranilo. En algunas modalidades, el anillo T es bencimidazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es indazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirrolopiridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es imidazopiridinilo.

En una modalidad adicional hay un compuesto de Fórmula Ic, donde R^4 es heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo

unido a *C* es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

En una modalidad hay un compuesto de Fórmula Ic, donde R^4 es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo,

tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unidos a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un furanilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiofenilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isoxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un oxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isotiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,2,3-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,3,4-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tetrazolilo unido a C. En

algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

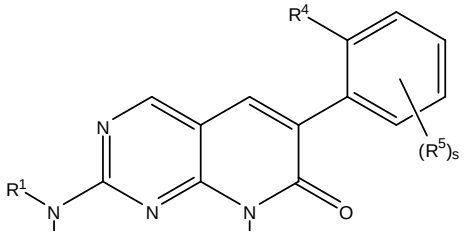
En aun otra modalidad hay un compuesto de Fórmula Ic, donde R^4 es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. E

n una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula Ic, donde R^4 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una modalidad adicional, R^4 es ciclopentilo. En otra modalidad, R^4 es ciclohexilo.

En otra modalidad hay un compuesto de Ic, donde R^4 es un arilo sustituido o no sustituido. En otra modalidad hay un compuesto de Ic, donde R^4 es un fenilo sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable o N óxido de estos:



Fórmula II;

donde:

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alcoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; alcoxi sustituido o no sustituido; aralcoxi sustituido o no sustituido; heteroalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; espiro -cicloaquil-heterocicloalquilo; -alquileno-$S(=O)R^9$; -alquileno-$S(=O)_2R^9$; o -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad adicional hay un compuesto de Fórmula II, donde R^4 es heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades,

heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

En una modalidad hay un compuesto de Fórmula II, donde R^4 es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unidos a *C*. En algunas modalidades, R^4 es

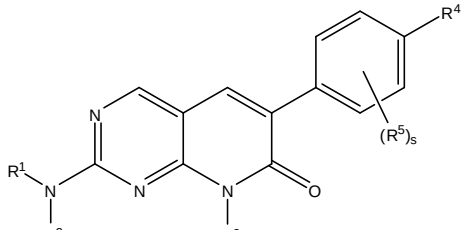
un pirrolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un furanilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiofenilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isoxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un oxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isotiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,2,3-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,3,4-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tetrazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En

algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

En aun otra modalidad hay un compuesto de Fórmula II, donde R^4 es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una

modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable o N óxido de estos:



Fórmula III;

donde:

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alcoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; alcoxi sustituido o no sustituido; aralcoxi sustituido o no sustituido; heteroalquilo sustituido o no

sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; espiro - cicloaquil-heterocicloalquilo; -alquileno-$S(=O)R^9$; -alquileno-$S(=O)^2R^9$; o $-S(=O)2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-N\ R^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad adicional hay un compuesto de Fórmula III, donde R^4 es heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

En una modalidad hay un compuesto de Fórmula III, donde R^4 es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo,

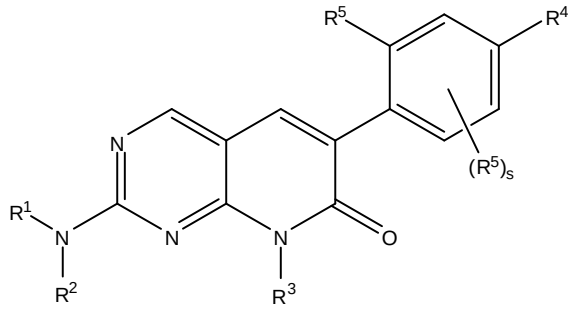
tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unidos a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un furanilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiofenilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isoxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un oxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isotiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,2,3-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,3,4-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4

es un 1-tia-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tetrazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

En aun otra modalidad hay un compuesto de Fórmula III, donde R^4 es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no

sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

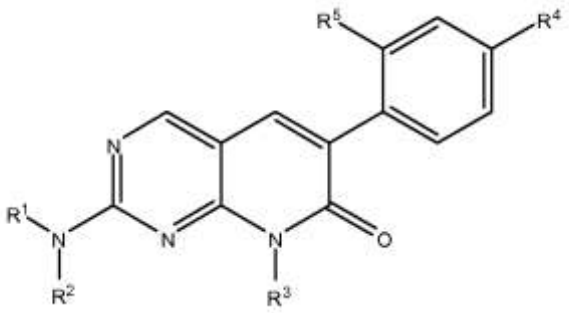
En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula III que tiene la estructura de Fórmula IIIa:



Fórmula IIIa;

donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se describen anteriormente y s es 0-3.

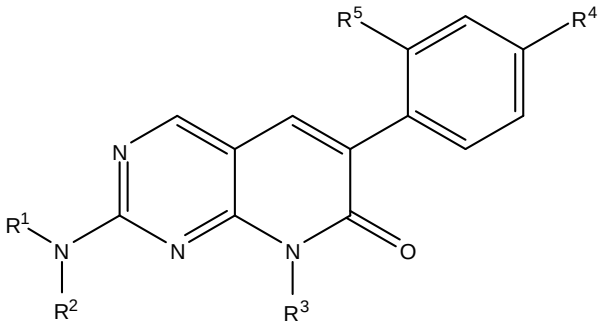
En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula III que tiene la estructura de Fórmula IIIb:



Fórmula IIIb

Donde: R^1, R^2, R^3, R^4 fueron descritos previamente y R5 es un halógeno. En una versión mejorada de esta modalidad, el halógeno es –Cl.

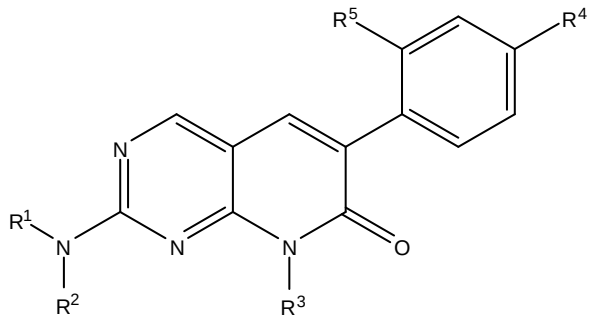
En otra modalidad hay un compuesto de la Fórmula III que tiene la estructora de la Fórmula IIIc:



Fórmula IIIc;

donde R^1, R^2, R^3, R^5 fueron descritos previamente, R^4 es un heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo fenilo mediante un átomo de carbono de R^4. En una versión mejorada de esta modalidad, R^4 es diazinilo, piridinilo u oxadiazolilo sustituido o no sustituido.

En otra modalidad hay un compuesto de la Fórmula III que tiene la estructora de la Fórmula IIId:

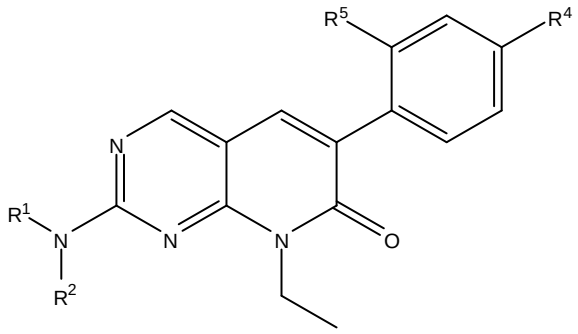


Fórmula IIId;

donde R^1, R^2, R^3 se describieron anteriormente, R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo fenilo mediante un átomo de carbono de R^4 y R^5 es un halógeno. En una versión mejorada de esta modalidad, el halógeno es Cl. En una versión mejorada de esta modalidad, R^4 es diazinilo, piridinilo u oxadiazolilo sustituido o no sustituido. En una

versión mejorada de esta modalidad, el halógeno es Cl y R^4 es diazinilo, piridinilo u oxadiazolilo sustituido o no sustituido.

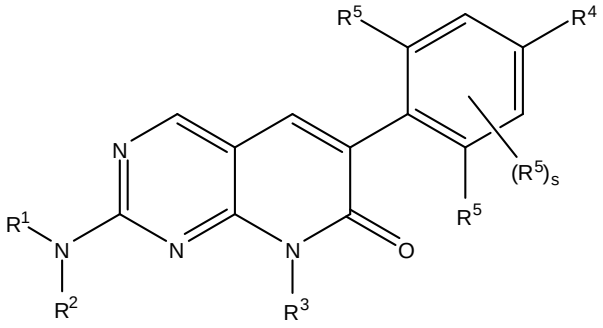
En otra modalidad hay un compuesto de la Fórmula III que tiene la estructura de la Fórmula IIIe:



Fórmula IIIe;

donde R^1, R^2, R^4, R^5 fueron descritos anteriormente.

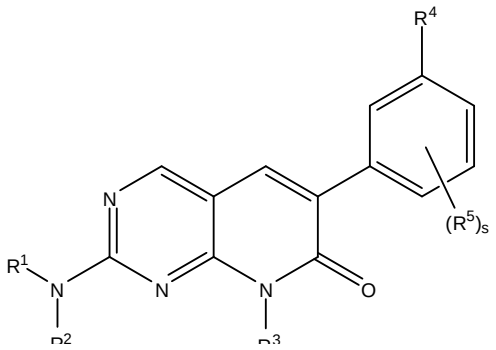
En otra modalidad hay un compuesto de la Fórmula III que tiene la estructura de la Fórmula IIIf:



Fórmula IIIf;

donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se describieron previamente y s es 0-2.

En otra modalidad, existen compuestos que tiene estructura de la Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable o N-Óxido de esta:



Fórmula IV;

donde:

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alcoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; alcoxi sustituido o no sustituido; aralcoxi

sustituido o no sustituido; heteroalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; espiro-cicloaquil-heterocicloalquilo; -alquileno-S(=O)R^9; -alquileno-S(=O)$^2R^9$; o -S(=O)2R^9;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4, anillo de heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4 o heterocicloalquilo sustituido o

no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-N\ R^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo

sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad adicional hay un compuesto de Fórmula IV, donde R^4 es heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula IV, donde R^4 es un anillo de heteroarilo monocíclico de 6 miembros unido a *C* sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^4 se selecciona de una piridina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazainilo unido a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C.

En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula IV, donde R^4 es un anillo de heteroarilo bicíclico unido a *C* sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^4 se selecciona de un indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unido a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula IV, donde R^4 es un anillo de heteroarilo monocíclico de 6 miembros unido a *C* sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

En aun otra modalidad hay un compuesto de Fórmula IV, donde R^4 es un anillo de heteroarilo bicíclico unido a *C* sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$,

$NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

En modalidades adicionales de cada una de las modalidades que anteceden, cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o

no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido o alcoxi sustituido o no sustituido. En aun una modalidad adicional, cada R^5 es independientemente halógeno, $N(R^{10})_2$ o alquilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^5 es halógeno. En algunas modalidades, R^5 es fluoro. En algunas modalidades, R^5 es cloro. En algunas modalidades, R^5 es $-N(R^{10})_2$. En algunas modalidades, R^5 es dimetilamino. En algunas modalidades, R^5 es alquilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^5 es metilo. En algunas modalidades, R^5 es etilo. En algunas modalidades, R^5 es propilo. En algunas modalidades, R^5 es isopropilo.

En modalidades adicionales de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, s es 0. En una modalidad adicional de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, s es 1. En una modalidad adicional de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, s es 2.

En modalidades adicionales de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es H. En una modalidad adicoinal, R^3 es alcoxi sustituido o no sustituido o un amino sustituido o no sustituido En una modalidad adicional, R^3 es alquilo sustituido o no sustituido o un heteroalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es aralquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

En una modalidad adicional, R^3 es alquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es metilo. En una modalidad adicional, R^3 es etilo. En una modalidad adicional, R^3 es propilo. En una modalidad adicional, R^3 es isopropilo. En una modalidad adicional, R^3 es alcoxi sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es metoxi sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es etoxi sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es amino sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es heteroalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En una modalidad adicional, R^3 es cicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En una modalidad adicional, R^3 es cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es arilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es fenilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es aralquilo sustituido o no sustituido. En una

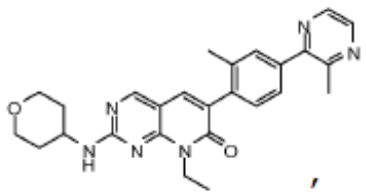
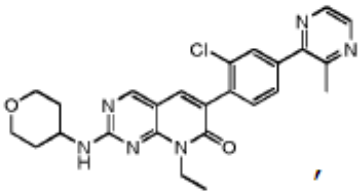
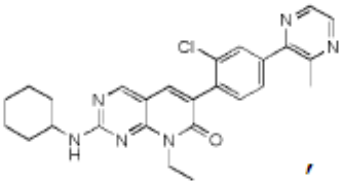
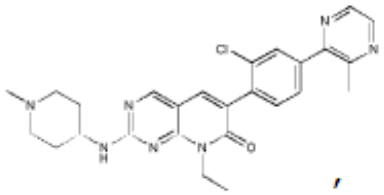
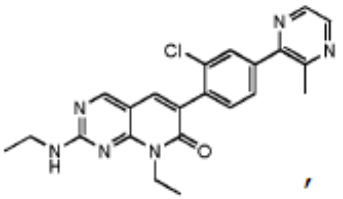
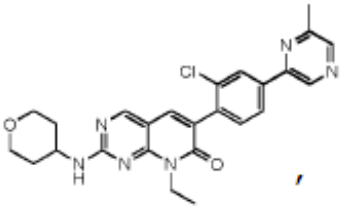
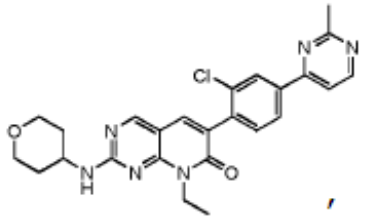
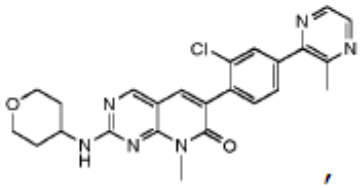
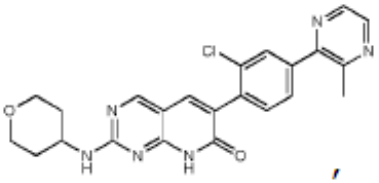
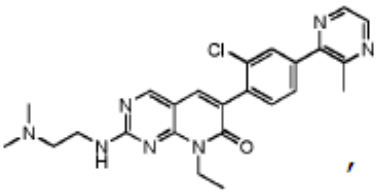
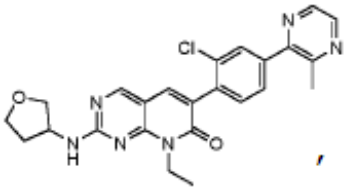
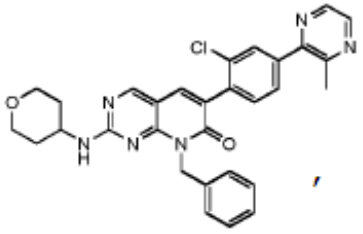
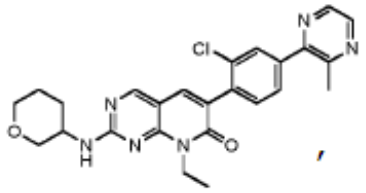
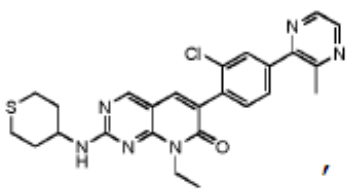
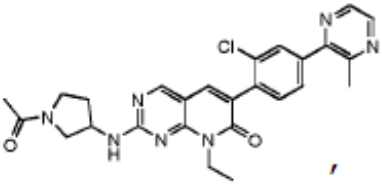
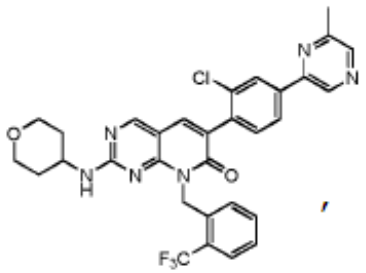
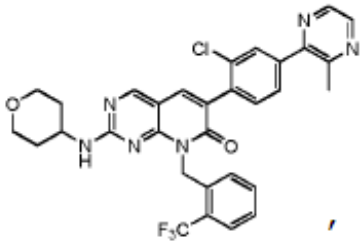
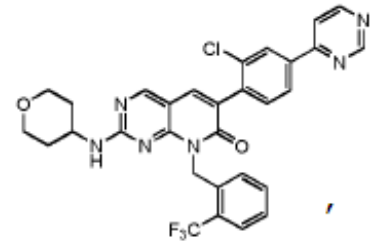
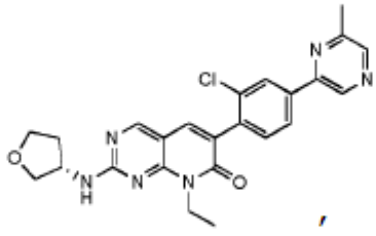
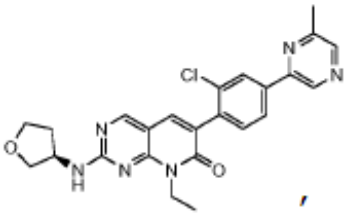
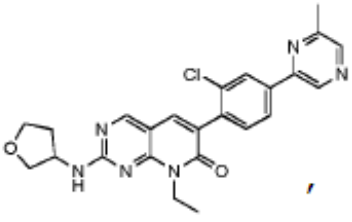
modalidad adicional, R^3 es heteroarilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^3 es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo o imidazopiridinilo. En una modalidad adicional, R^3 es heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

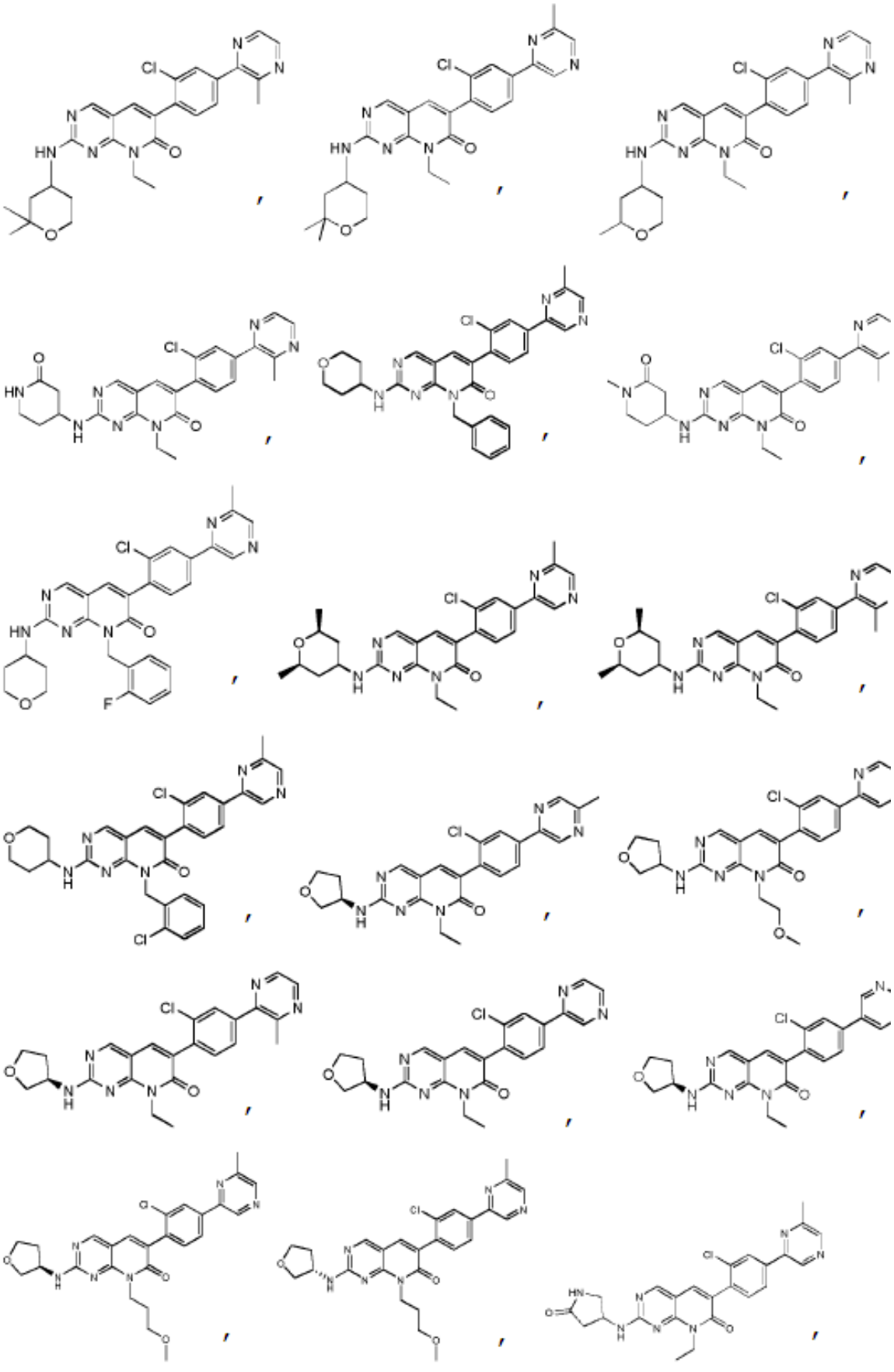
En una modalidad adicional de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, R^2 es alquilo no sustituido. En una modalidad adicional, R^2 es alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alcoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo. En una modalidad adicional, R^2 es alcoxi sustituido o no sustituido o aralcoxi sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^2 es alquilo sustituido o no sustituido o heteroalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo

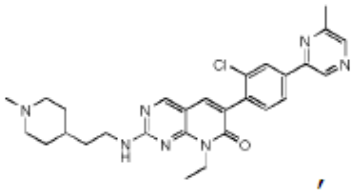
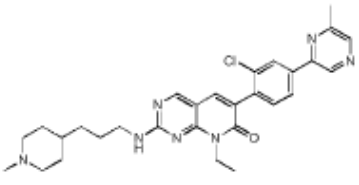
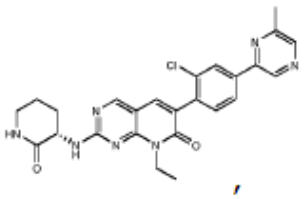
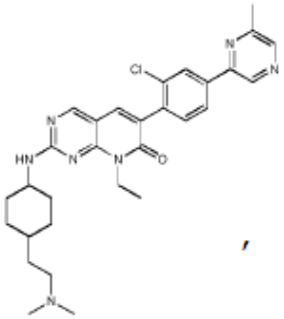
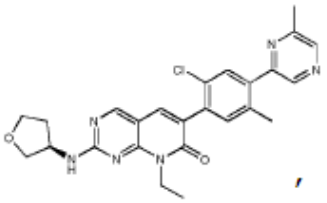
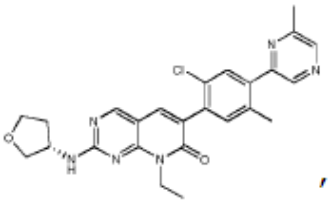
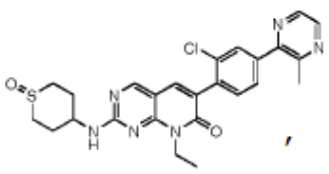
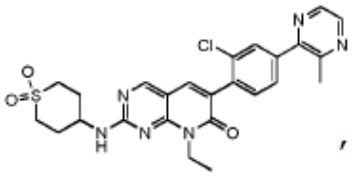
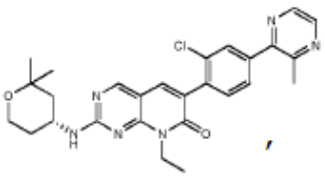
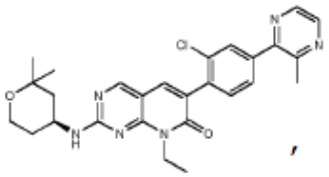
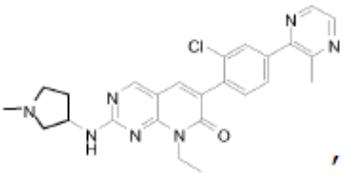
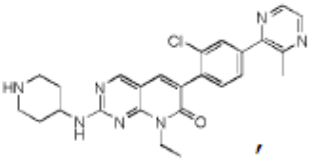
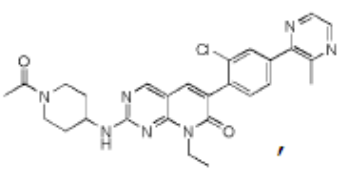
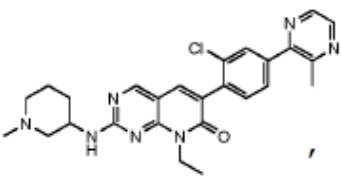
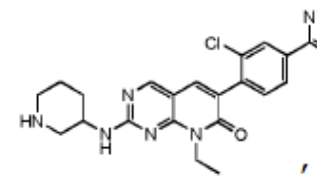
sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^2 es cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^2 es aralquilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^2 es espiro -cicloaquil-heterocicloalquilo. En una modalidad adicional, R^2 es -alquileno-S(=O)R^9, o -alquileno-S(=O)$_2R^9$. En una modalidad adicional, R^2 es -alquileno-S(=O)R^9 donde alquileno es -CH_2-, -CH_2CH_2-, o -$CH_2CH_2CH_2$-. En una modalidad adicional, R^2 es -alquileno-S(=O)$_2R^9$ donde alquileno es -CH_2-, -CH_2CH_2-, o -$CH_2CH_2CH_2$-. En una modalidad adicional, R^2 es metilo. En una modalidad adicional, R^2 es etilo. En una modalidad adicional, R^2 es propilo. En una modalidad adicional, R^2 es isopropilo. En una modalidad adicional, R^2 es cicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. En una modalidad adicional, R^2 es heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^2 es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En una modalidad adicional, R^2 es -S(=O)$_2R^9$.

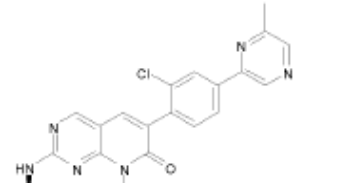
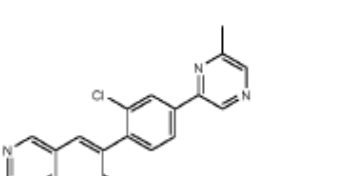
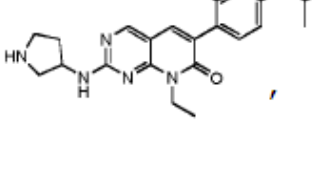
En una modalidad adicional de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, R^1 es H. En una modalidad adicional de cualquiera de las modalidades que anteceden, R^1 es alquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^1 es metilo. En una modalidad adicional, R^1 es etilo. En una modalidad adicional, R^1 es propilo. En una modalidad adicional, R^1 es isopropilo.

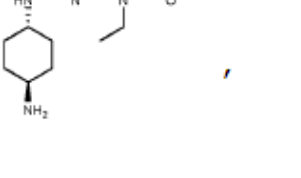
En un aspecto adicional, hay un compuesto que tiene la estructura:

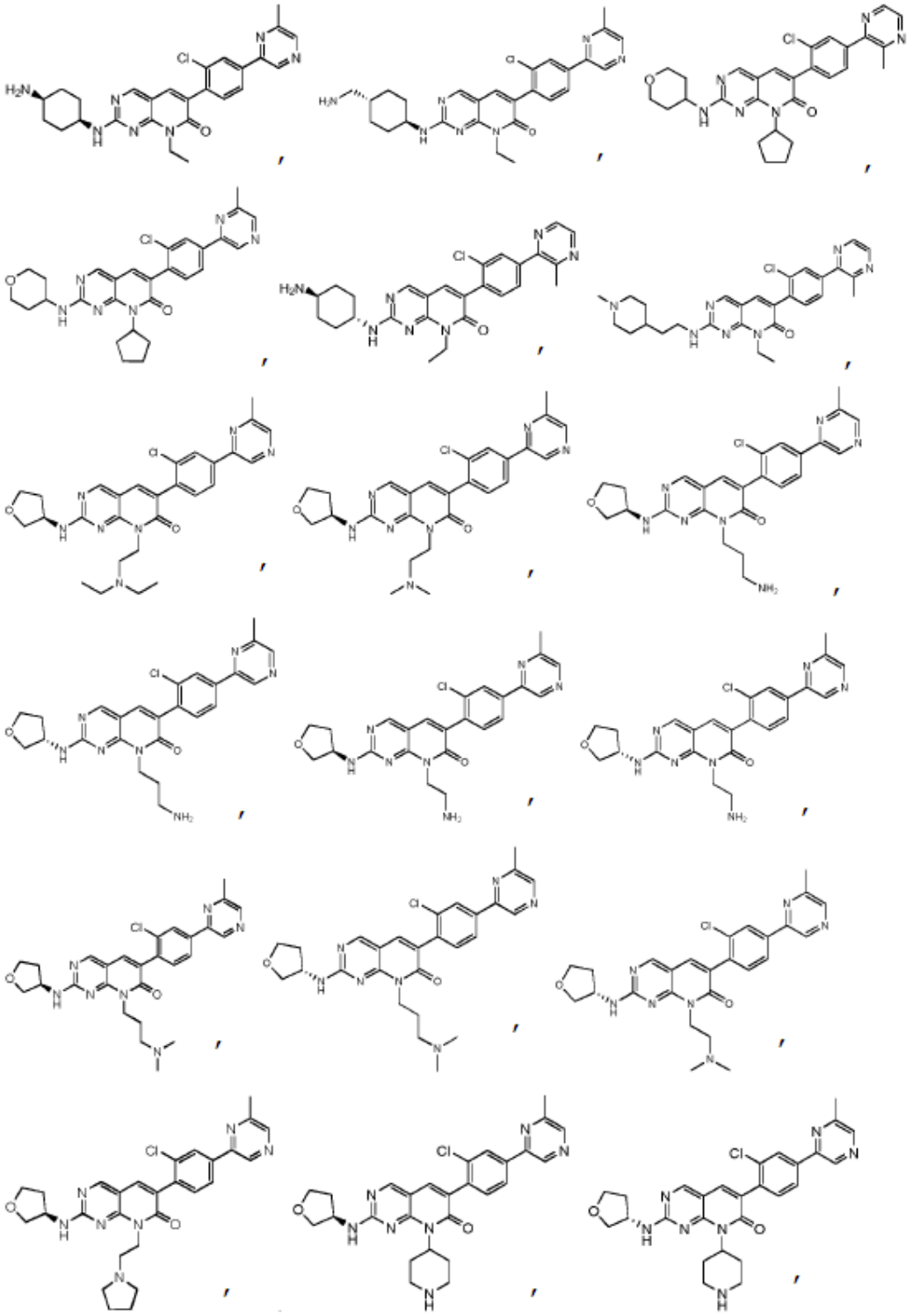






















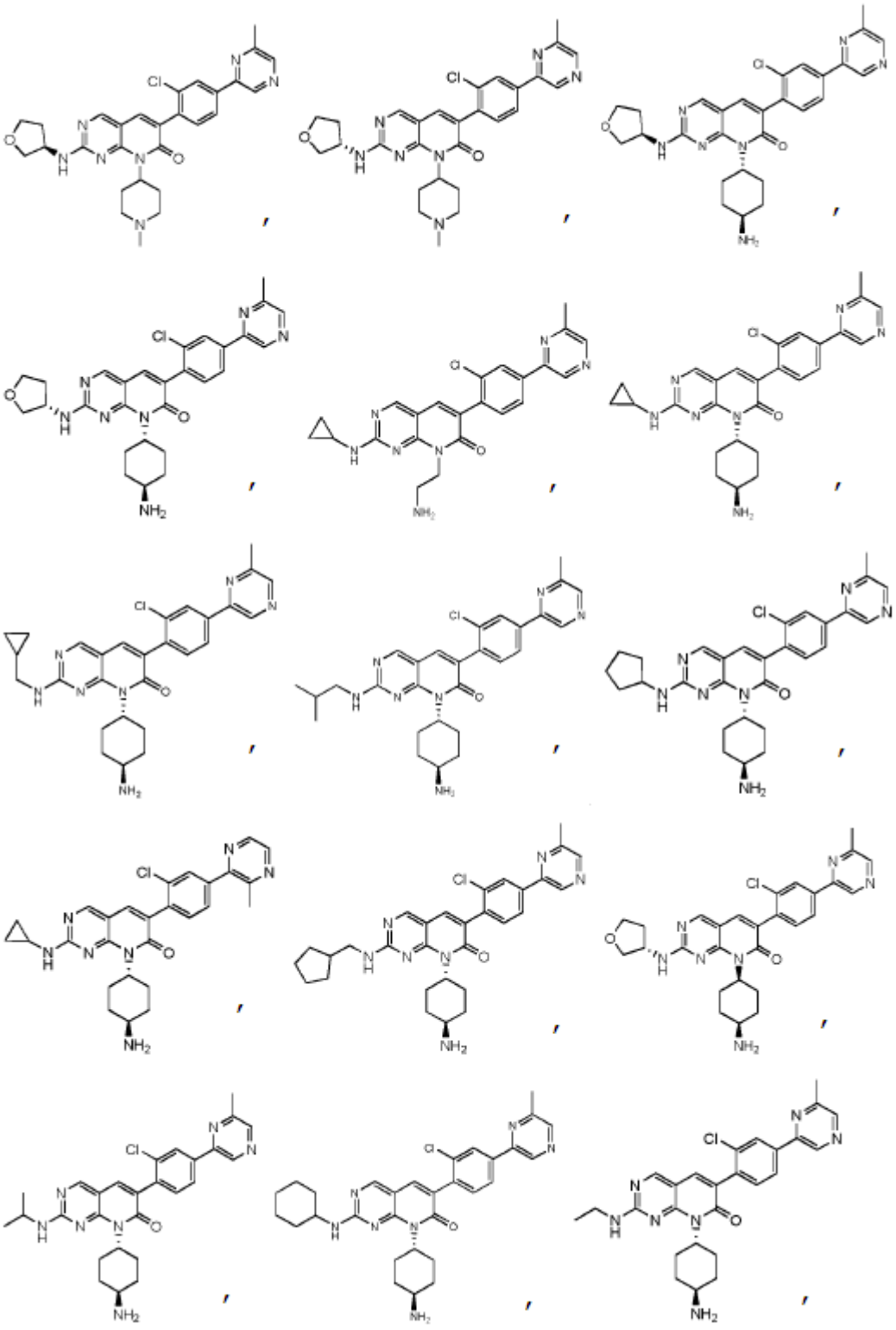


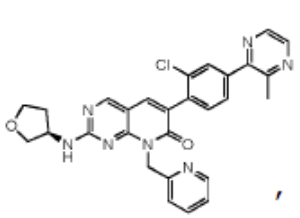
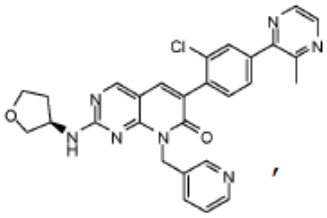
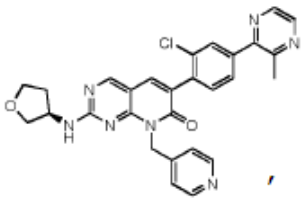
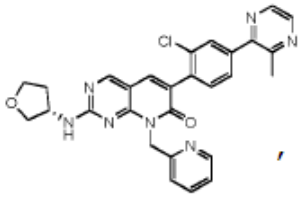
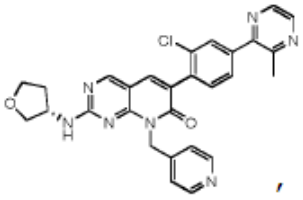
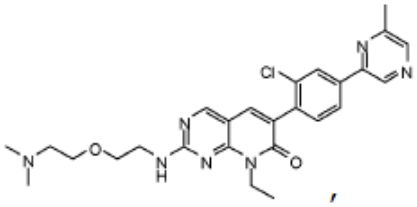
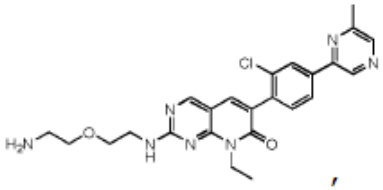
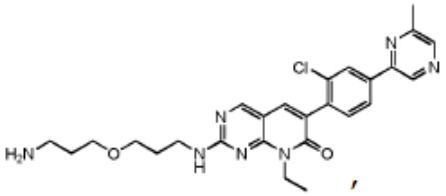
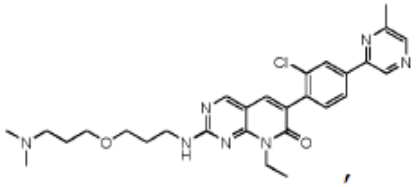
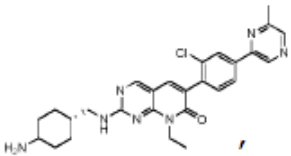
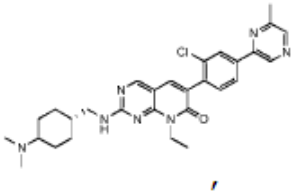
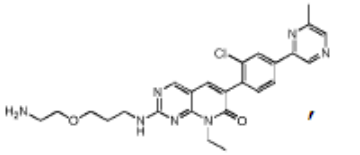
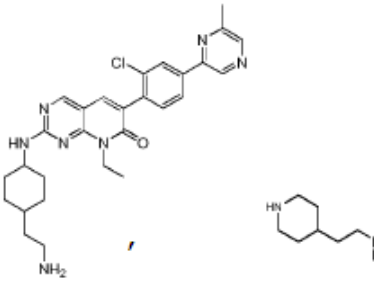
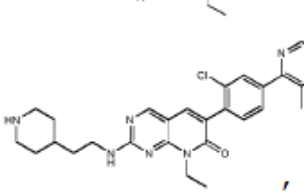
















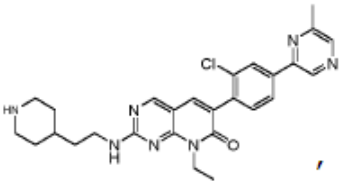










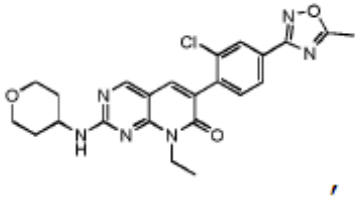
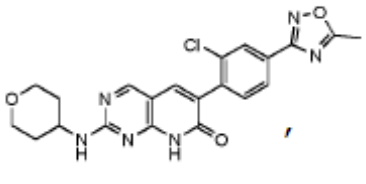
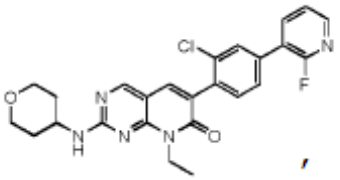
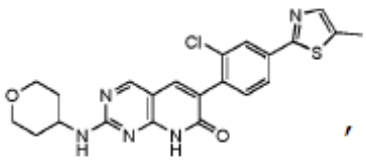
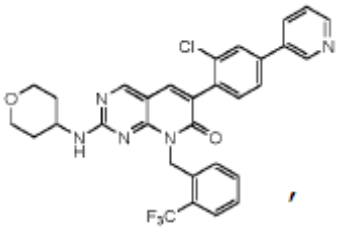
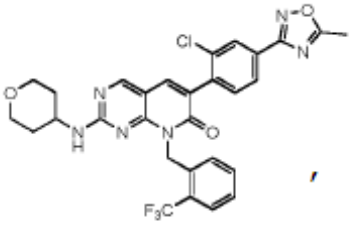
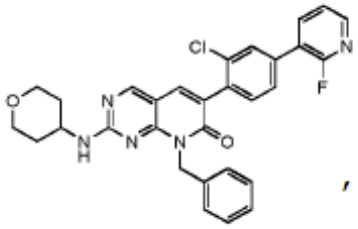
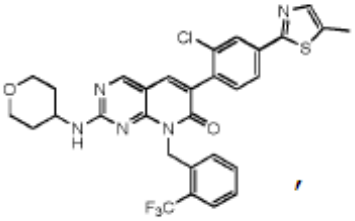
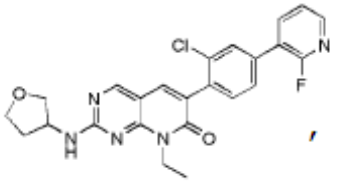
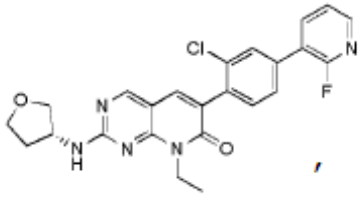
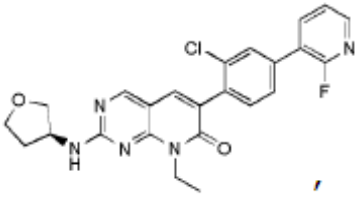
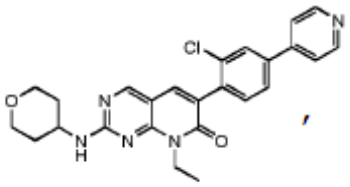
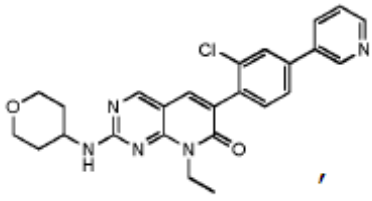
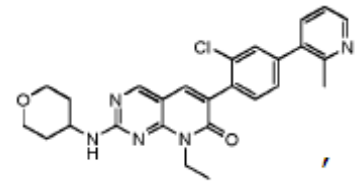
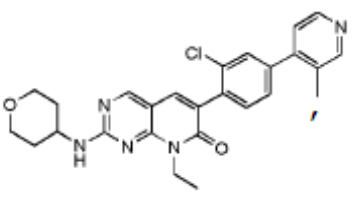
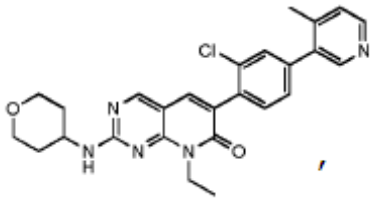
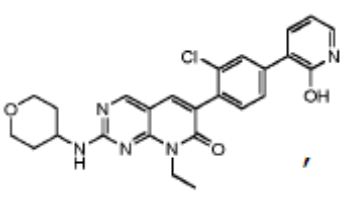
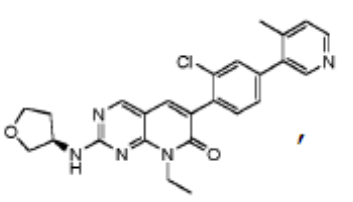
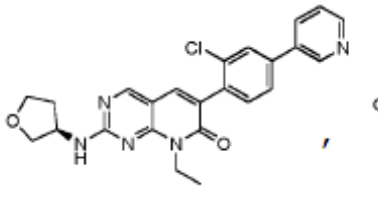
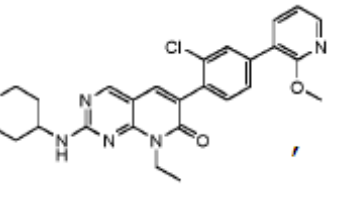
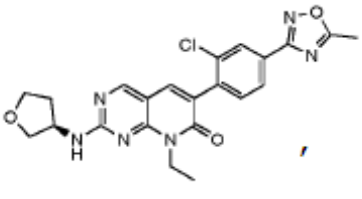















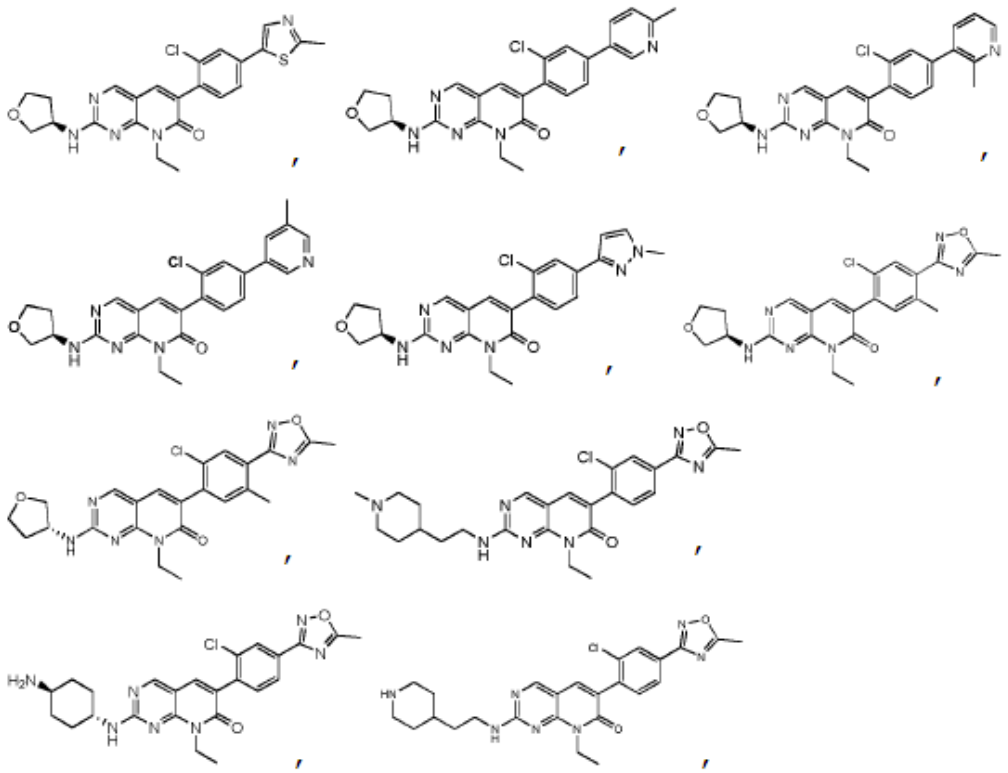


10

15

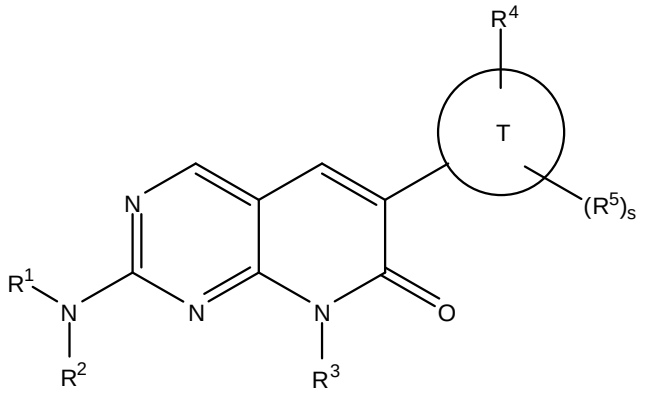
20



o una sal o N óxido farmacéuticamente aceptable de estos.

En otra modalidad, se encuentran compuestos que tienen la estructura de la Fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de esta:



Fórmula V;

donde:

el anillo T es un anillo arilo o heteroarilo;

R^1 es H, o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo, aralcoxi, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, alquilheteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, -alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilaquilo sustituido o no

sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es $-S(=O)R^9$, (R) $-S(=O)R^9$, (S) $-S(=O)R^9$, o $-S(=O)_2R^9$.

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR10C(=O)R^{10}$, $-N\ R^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

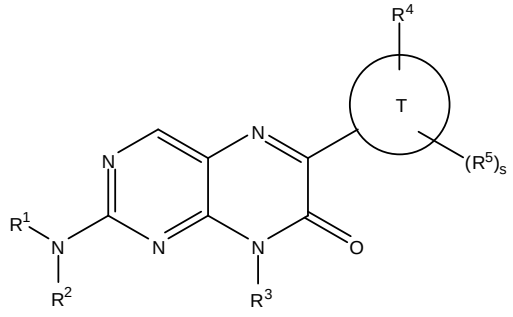
cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10}, junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0 a 4.

En otras modalidades hay compuestos que tienen la estructura de la Fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de esta:



Fórmula VI;

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H, o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, -alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es $-S(=O)R^9$, (*R*) $-S(=O)R^9$, (*S*) $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4, o

heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-N\ R^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

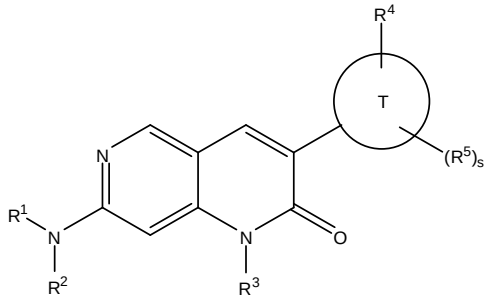
cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10}, junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En otras modalidades existen compuestos que tienen la estructura de la Fórmula VII o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de esta:



Fórmula VII;

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H, o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, -alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es -$S(=O)R^9$, (*R*) -$S(=O)R^9$, (*S*) -$S(=O)R^9$, -$S(=O)_2R^9$, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4, o

heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-N\ R^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

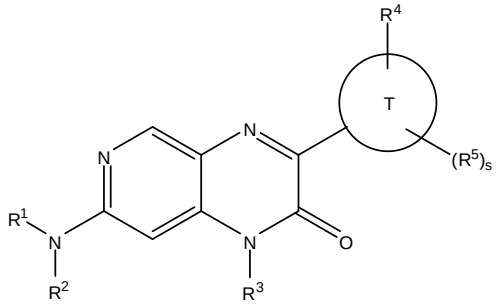
cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo

sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10}, junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En otras modalidades existen compuestos que tienen la estructura de la Fórmula VIII o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de esta:



Fórmula VIII;

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H, o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroal

quilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, ciclo alquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustitui do o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, -a lquileno-S(=O)R^9, -alquileno-S(=O)$_2R^9$, -S(=O)$_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es -S(=O)R^9, (*R*) -S(=O)R^9, (*S*) -S(=O)R^9, -S(=O)$_2R^9$, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-N\ R^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no

sustituido; o dos R^{10}, junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

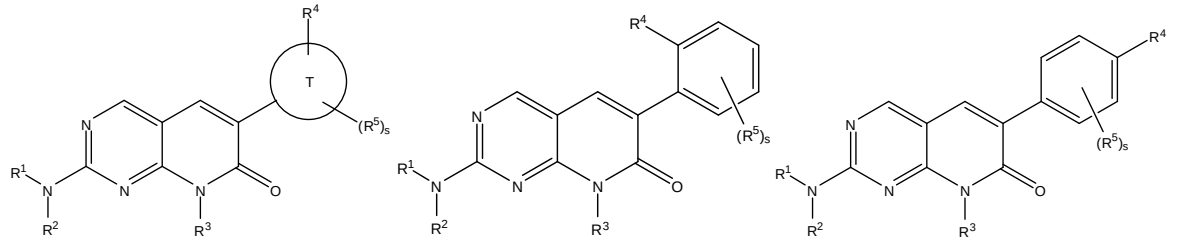
s es 0-4.

Si bien hay compuestos y composiciones de la presente descripción que se describen dentro de esta como Fórmula I-IV, otros compuestos, tales como los de la Fórmula I-IV en que R^2 es un alquilo sustituido con hidroxilo, metoxi, tiol, tiometoxi y halógeno, que se describen en la solicitud PCT presentada simultáneamente (N.° de expediente 36367-724.602), también son adecuados para el método de tratamiento de un trastorno de proliferación celular tal como se describe en la presente. Pese a que estos compuestos (descritos en la solicitud PCT presentada simultáneamente) no son parte de la presente descripción que se refiere a composiciones o compuestos químicos, estos son parte de la presente descripción que se refiere al método para tratar trastornos de proliferación celular.

En la presente, en algunas modalidades, se proporcionan métodos para tratar un trastorno de proliferación celular.

Donde el método comprende administrar a un individuo que lo

necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula A, de la Fórmula B o de la Fórmula C o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de esta:



Fórmula A Fórmula B Fórmula C

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H, o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido,

heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, -alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -OCF_2H, -CF_3, -SR^8, -$NR^{10}S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2N(R^{10})_2$, -$S(=O)R^9$, -$S(=O)_2R^9$, -$C(=O)R^9$, -$OC(=O)R^9$, -CO_2R^{10}, -$N(R^{10})_2$, -$C(=O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(=O)R^{10}$, -N $R^{10}C(=O)OR^{10}$, -$NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no

sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

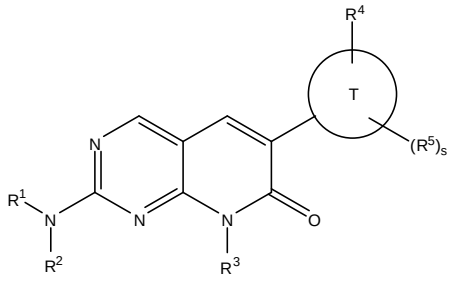
cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10}, junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En algunas modalidades del método para tratar el trastorno de proliferación celular, el compuesto tiene la estructura de

Fórmula A o una sal o N óxido farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula A;

donde:

el anillo T es un anillo de heteroarilo;

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o

arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad hay un compuesto de la Fórmula A donde el anillo T es arilo. En una modalidad mejorada, arilo es fenilo. En una modalidad mejorada, arilo de naftaleno.

En una modalidad, el anillo T de la Fórmula A se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirrolilo. En algunas modalidades, el anillo T es furanilo. En algunas modalidades, el anillo T es tiofenilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es imidazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es isoxazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es oxazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es isotiazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es tiazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1,2,3-triazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1,3,4-triazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,3-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,5-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-3,4-diazolilo. En algunas

modalidades, el anillo T es 1-tia-2,3-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,5-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-3,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es tetrazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es piridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es piridazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirimidinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es triazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es indolilo. En algunas modalidades, el anillo T es benzofuranilo. En algunas modalidades, el anillo T es bencimidazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es indazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirrolopiridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es imidazopiridinilo.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula A es heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es

tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

En una modalidad, R^4 en la Fórmula A es heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unidos a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un

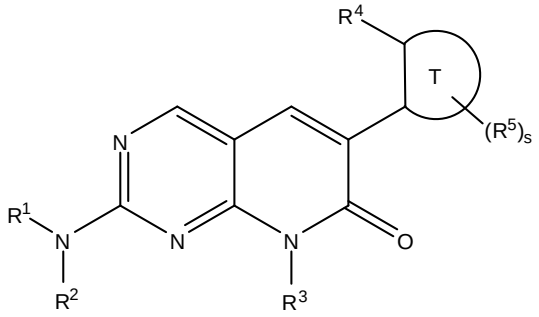
furanilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiofenilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isoxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un oxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isotiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,2,3-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,3,4-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tetrazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C. En

algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula A es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una

modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

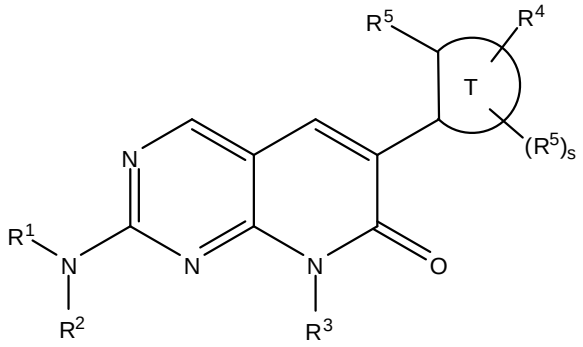
En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula A tiene la estructura de la Fórmula A1:



Fórmula A1;

donde el anillo T, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y s son como se describe anteriormente.

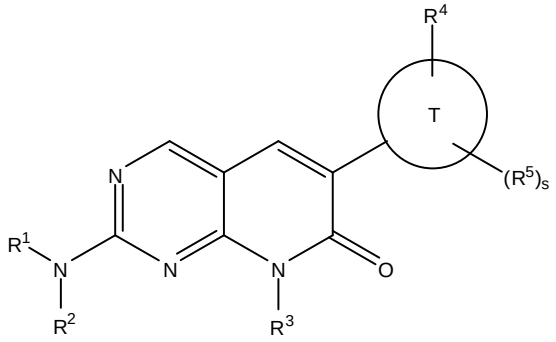
En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula A tiene la estructura de la Fórmula A2:



Fórmula A2;

donde el anillo T, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 son como se describe anteriormente y s es 0-3.

En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula A tiene la estructura de la Fórmula A3:



Fórmula A3;

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o

no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -OCF_2H, -CF_3, -SR^8, -$NR^{10}S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2N(R^{10})_2$, -$S(=O)R^9$, -$S(=O)_2R^9$, -$C(=O)R^9$, -

$OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad hay un compuesto de la Fórmula A3 donde el anillo T es arilo. En modalidad mejorada, el arilo es fenilo. En modalidad mejorada, el arilo es naftaleno.

En una modalidad, el anillo T en la Fórmula A3 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirrolilo. En algunas modalidades, el anillo T es furanilo. En algunas modalidades, el anillo T es tiofenilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es imidazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es isoxazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es oxazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es isotiazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es tiazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1,2,3-triazolilo. En algunas

modalidades, el anillo T es 1,3,4-triazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,3-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-2,5-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-oxa-3,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,3-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-2,5-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es 1-tia-3,4-diazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es tetrazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es piridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es piridazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirimidinilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es triazinilo. En algunas modalidades, el anillo T es indolilo. En algunas modalidades, el anillo T es benzofuranilo. En algunas modalidades, el anillo T es bencimidazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es indazolilo. En algunas modalidades, el anillo T es pirrolopiridinilo. En algunas modalidades, el anillo T es imidazopiridinilo.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula A3 es un heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En

una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula A3 es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-

diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unidos a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un furanilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiofenilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isoxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un oxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isotiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,2,3-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,3,4-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tetrazolilo unido a C. En

algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

En otra modalidad, donde R^4 en la Fórmula A3 es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo,

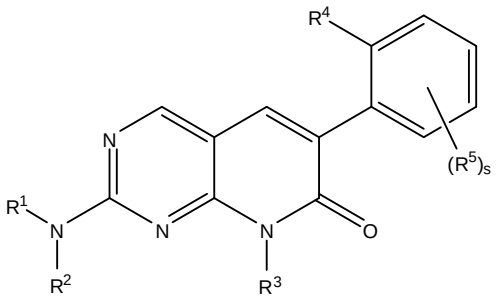
etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula A3 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, cicloalquilo se selecciona de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una modalidad adicional, R^4 es ciclopentilo. En otra modalidad, R^4 es ciclohexilo.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula A3 es un arilo sustituido o no sustituido. En otra modalidad, R^4 en la Fórmula A3 es un fenilo sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades del método para tratar el trastorno de proliferación celular, el compuesto tiene la estructura de

Fórmula B o una sal o N óxido farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula B

donde:

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no

sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad, R^4 en la Fórmula B es un heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas

modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

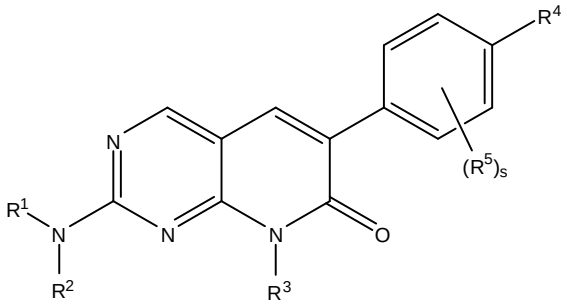
En otra modalidad, R^4 en la Fórmula B es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unidos a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un furanilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiofenilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un

pirazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isoxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un oxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isotiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,2,3-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,3,4-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tetrazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas

modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula B es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

En algunas modalidades del método para tratar el trastorno de proliferación celular, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula C o una sal o N óxido farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula C

donde:

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o

arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad, R^4 en la Fórmula C es un heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo,

tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula C es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo,

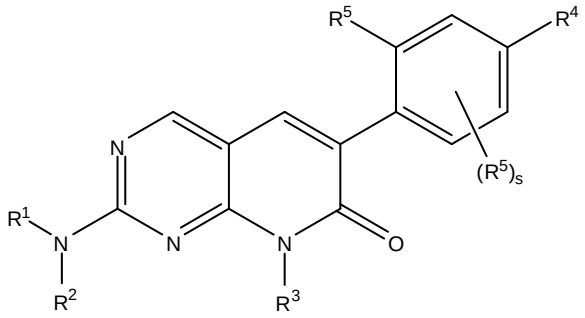
benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unidos a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un furanilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiofenilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isoxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un oxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isotiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,2,3-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1,3,4-triazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-oxa-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,3-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-2,5-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un 1-tia-3,4-diazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tetrazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En

algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula C es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-

butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

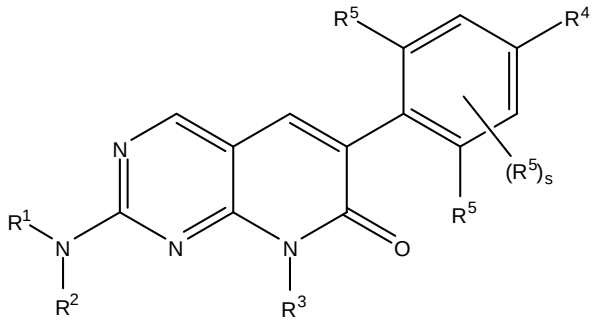
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula C tiene la estructura de la Fórmula C1:



Fórmula C1;

donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se describen anteriormente y s es 0-3.

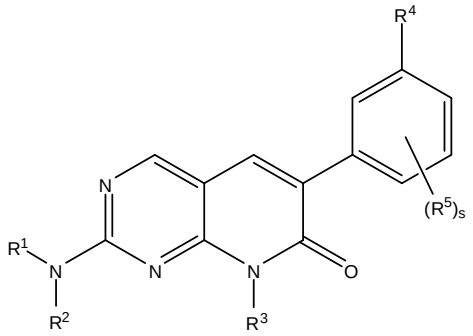
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula C tiene la estructura de Fórmula C2:



Fórmula C2;

donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se describen anteriormente y s es 0-2.

En algunas modalidades del método para tratar un trastorno de proliferación celular, el compuesto tiene la estructura de Fórmula D o una sal o N óxido farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula D;

donde:

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o

no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4, anillo de heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4 o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3,

$-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-N\ R^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

En una modalidad, R^4 en la Fórmula D es un heterocicloalquilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es pirrolidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrofuranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperidinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidropiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es tetrahidrotiopiranilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es morfolinilo. En algunas modalidades, heterocicloalquilo unido a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula D es un anillo de heteroarilo monocíclico de 6 miembros unido a *C* sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^4 se selecciona de

una piridina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazainilo unido a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un piridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un piridazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirimidinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un triazinilo unido a C.

En otra modalidad, R^4 en la Fórmula D es un anillo de heteroarilo bicíclico unido a *C* sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^4 se selecciona de un indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unido a *C*. En algunas modalidades, R^4 es un indolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un benzofuranilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un bencimidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un indazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirrolopiridinilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazopiridinilo unido a C.

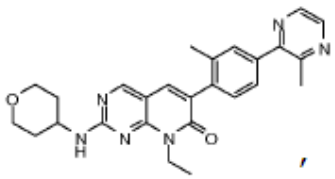
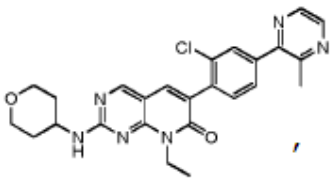
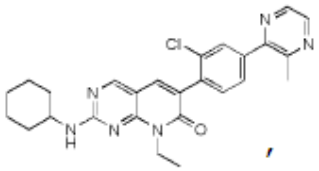
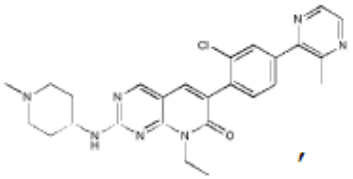
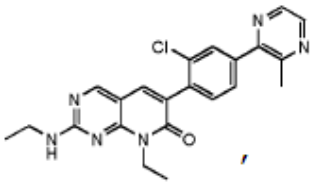
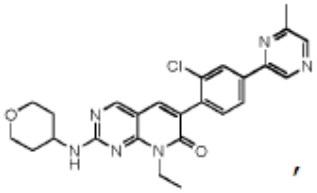
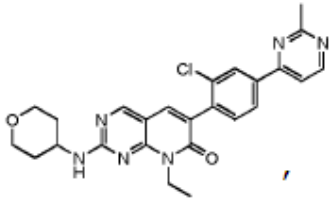
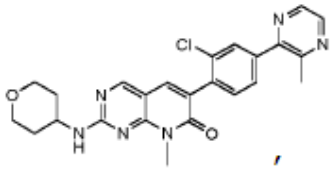
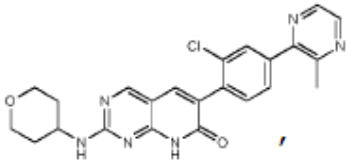
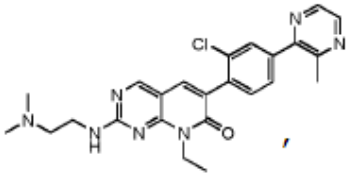
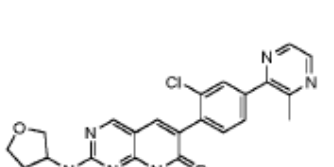
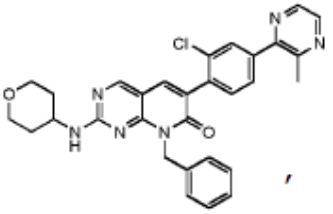
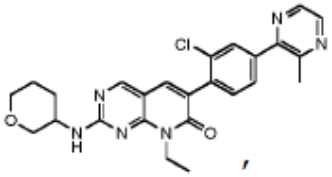
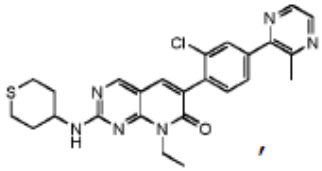
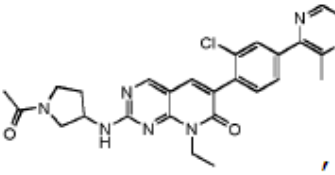
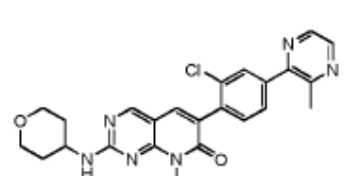
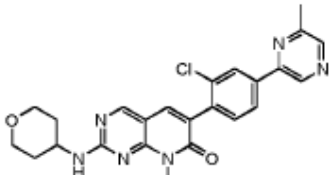
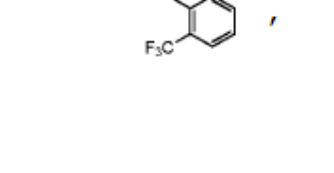
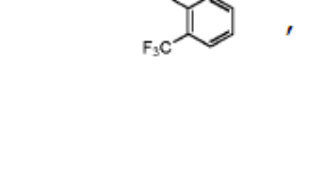
En otra modalidad, R^4 en la Fórmula D es un anillo de heteroarilo monocíclico de 6 miembros unido a *C* sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$,

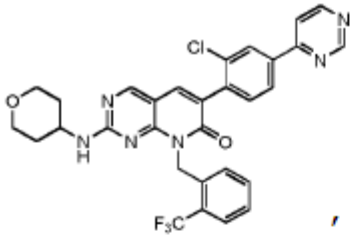
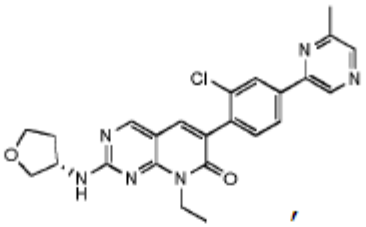
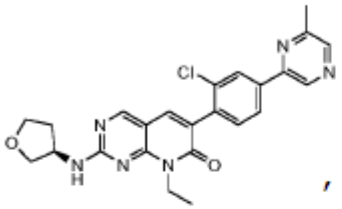
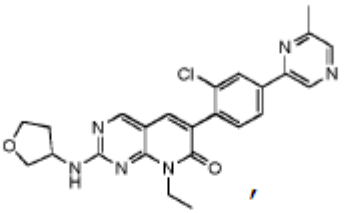
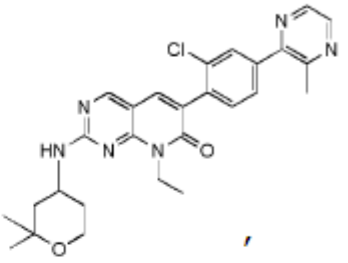
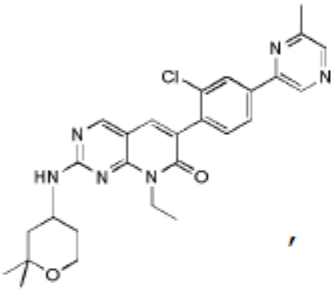
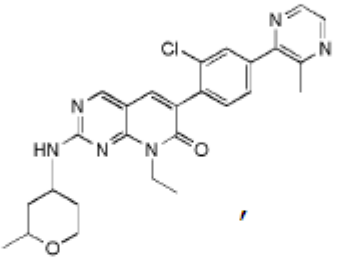
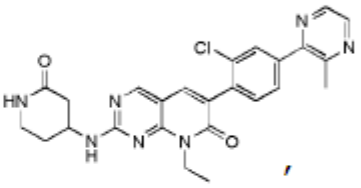
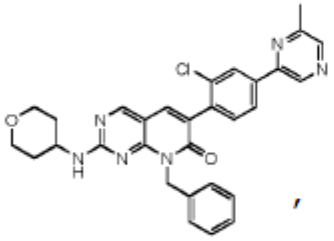
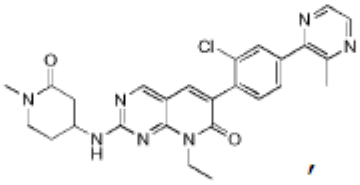
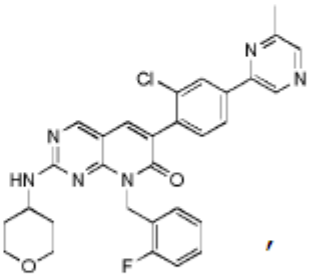
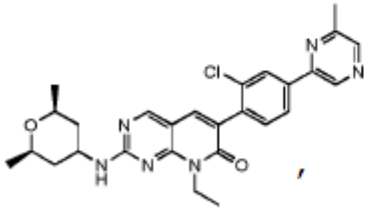
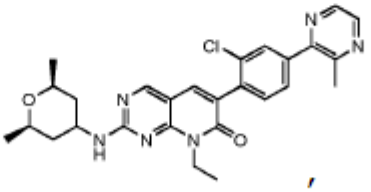
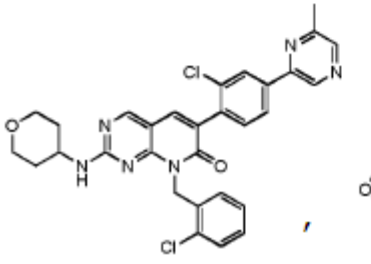
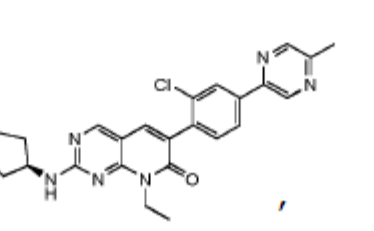
$-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

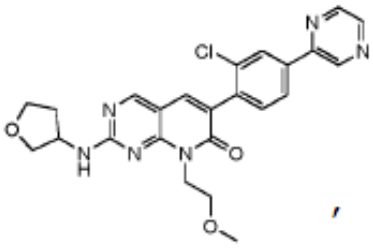
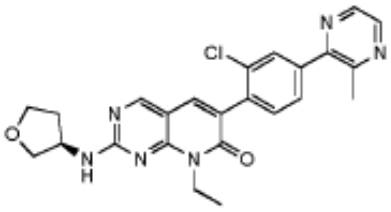
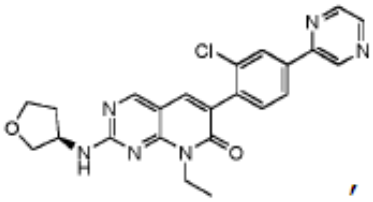
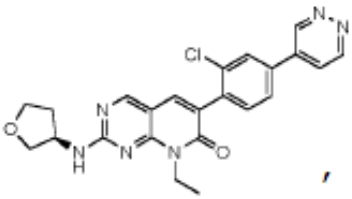
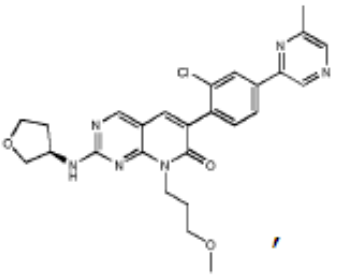
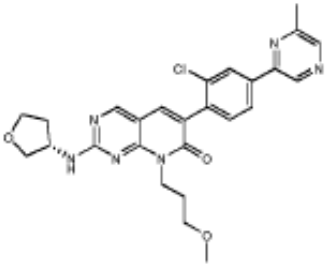
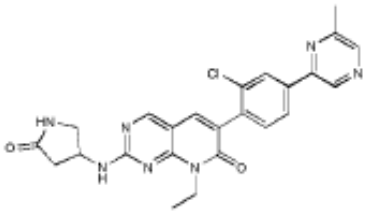
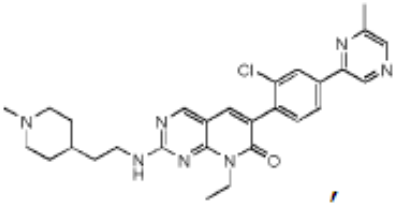
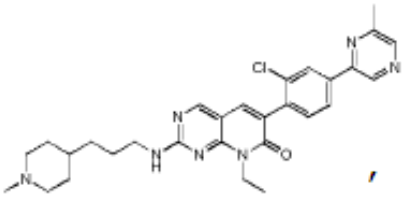
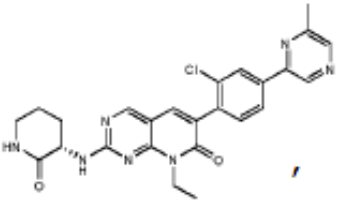
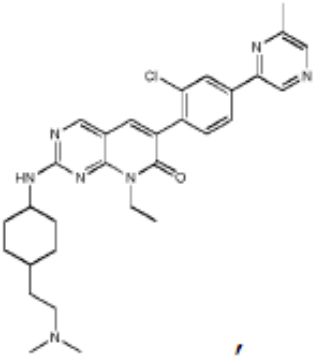
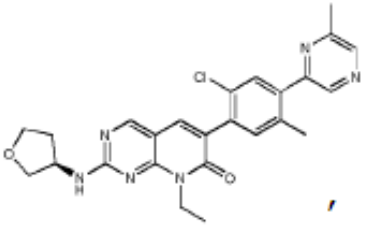
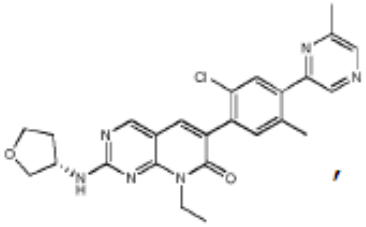
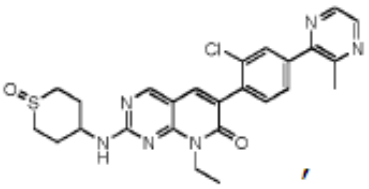
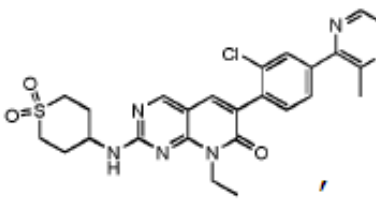
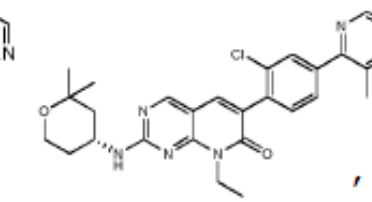
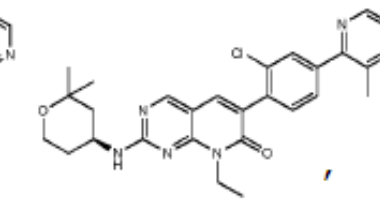
En otra modalidad, R^4 en la Fórmula D es un anillo de heteroarilo bicíclico unido a *C* sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. En una

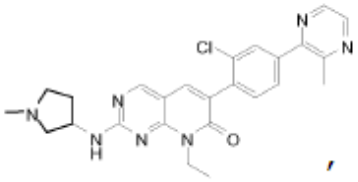
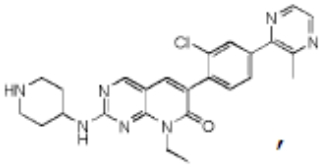
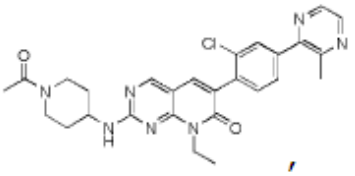
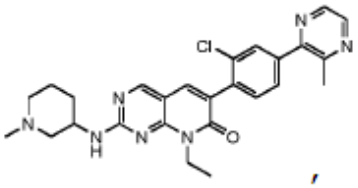
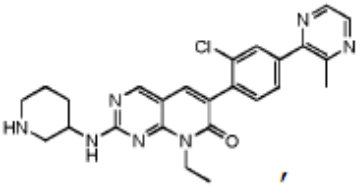
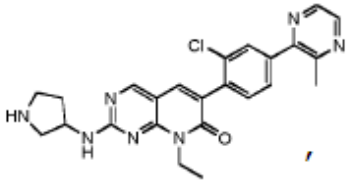
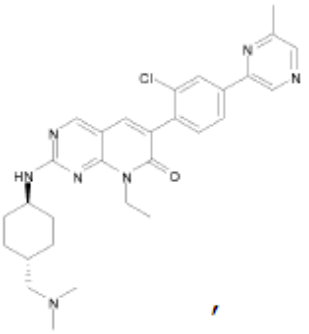
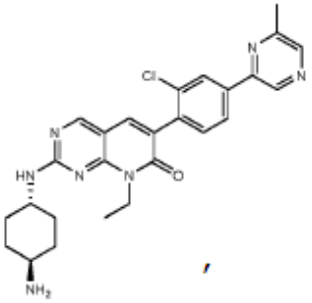
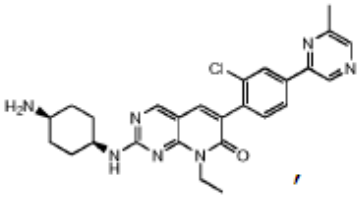
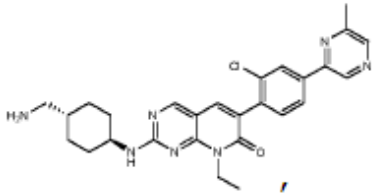
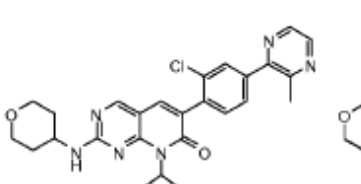
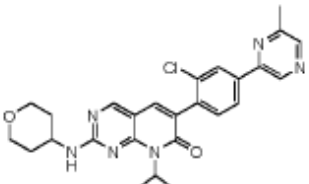
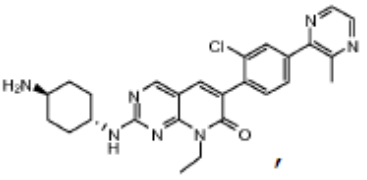
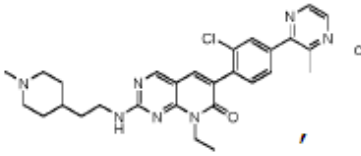
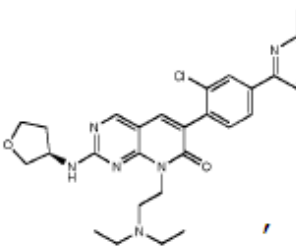
modalidad, el heteroarilo unido a C está sustituido con alquilo C_1-C_6. En otra modalidad, alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo o terc-butilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con metilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con etilo. En una modalidad adicional, el heteroarilo unido a C está sustituido con n-propilo o iso-propilo.

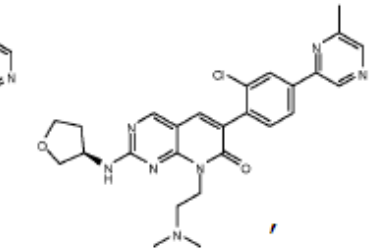
En algunas modalidades del método para tratar un trastorno de proliferación celular, el compuesto que tiene la estructura de Fórmula A se selecciona de:

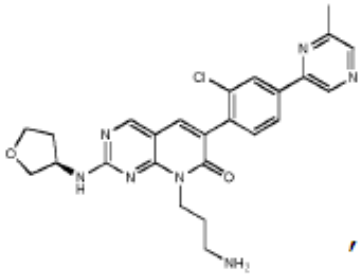
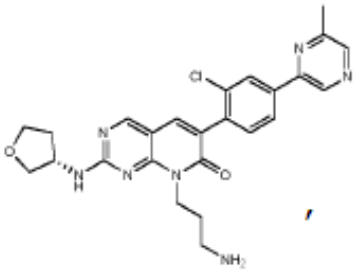
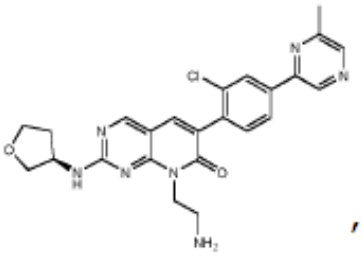

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

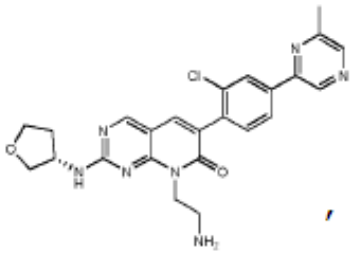
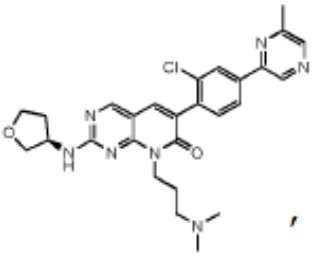
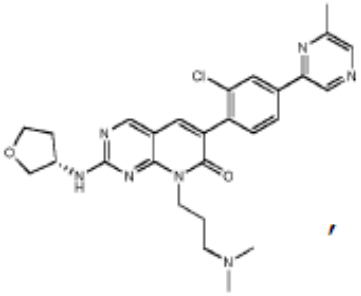
















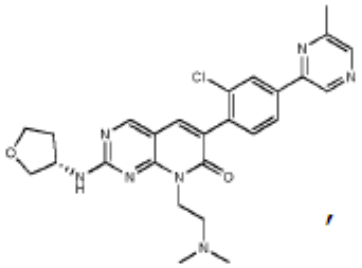
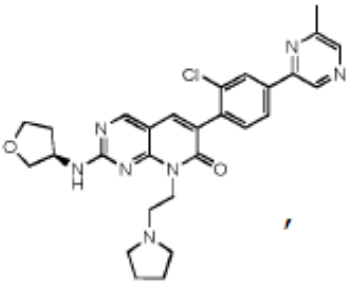
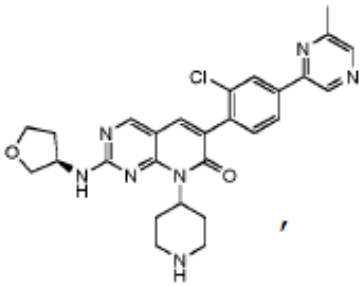


















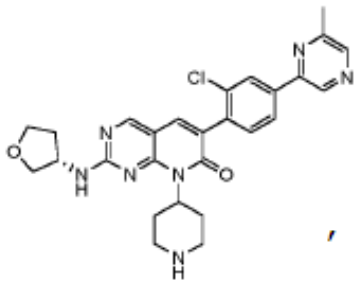
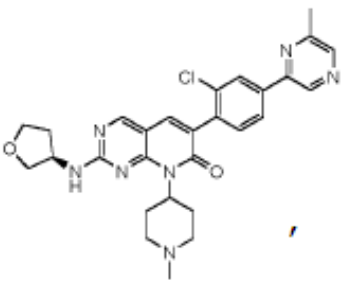
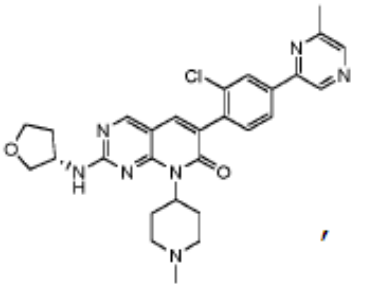
















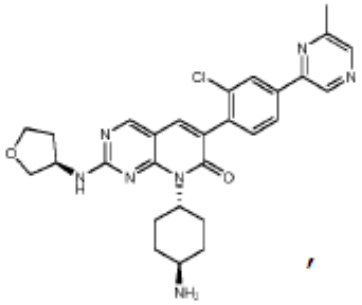
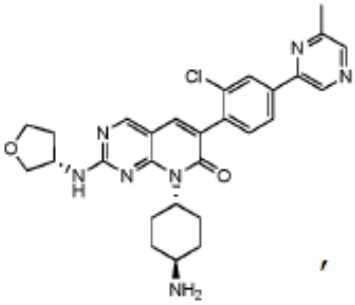
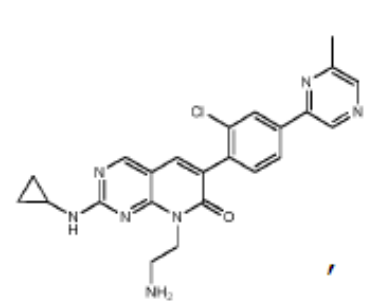



,

,

,


,

,

,


,

,

,

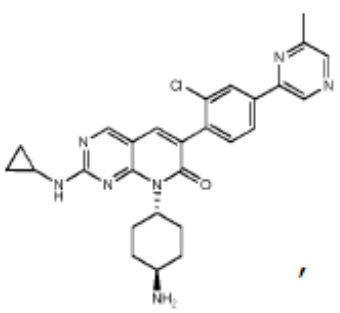
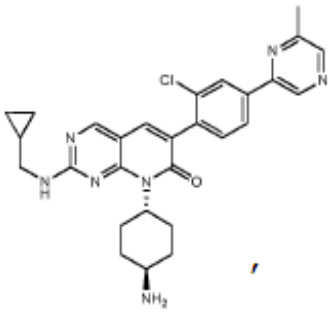
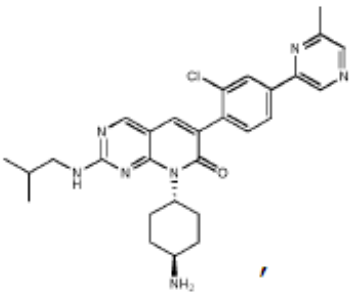

,

,

,

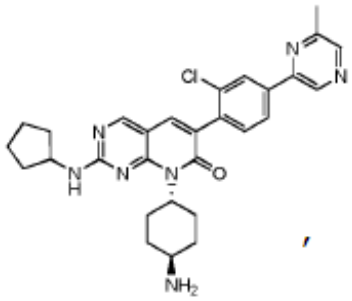
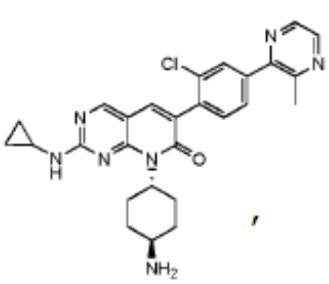
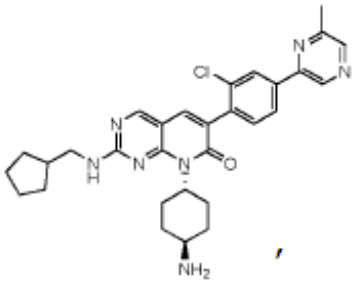

,

,

,

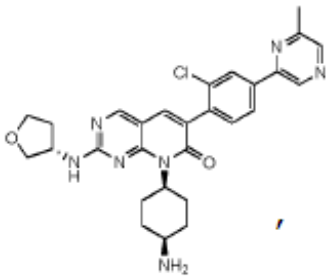
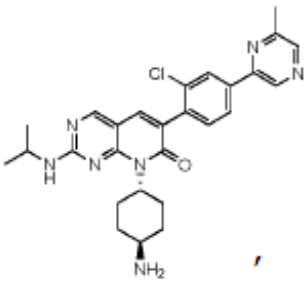
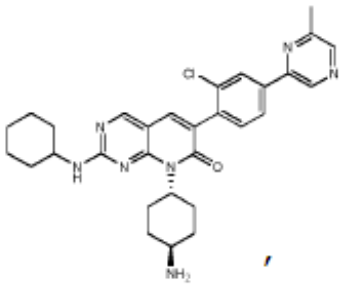
,

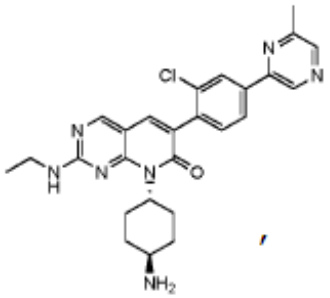
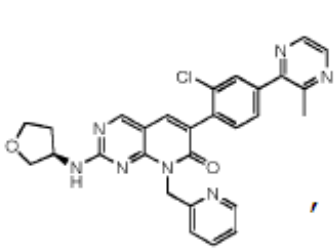
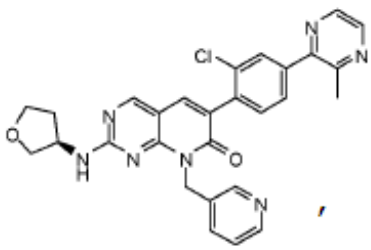
,

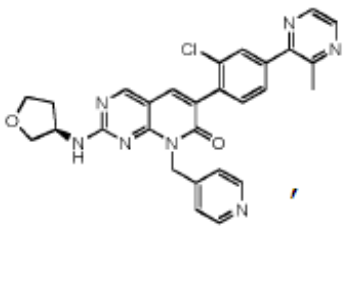
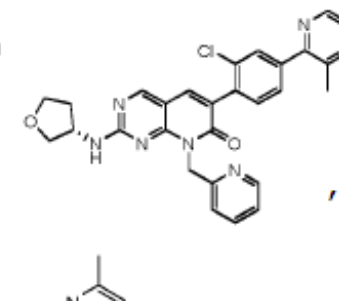
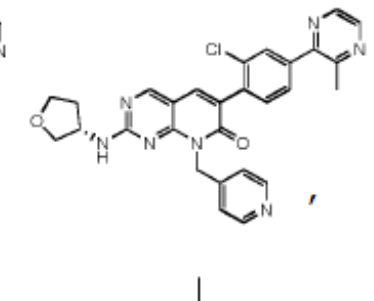
,

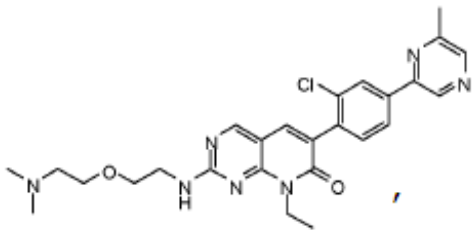
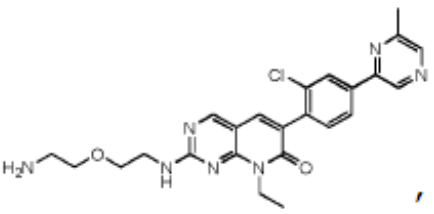




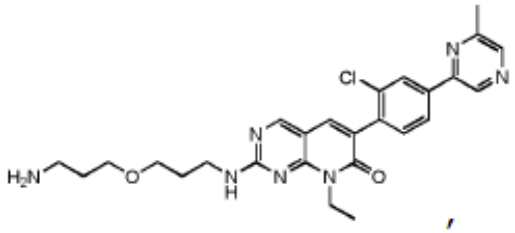
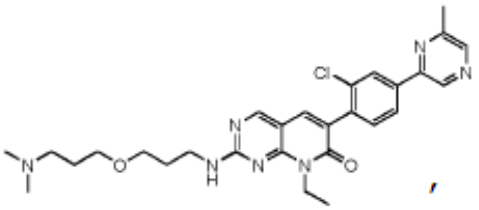
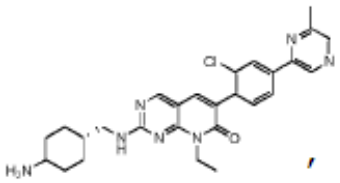
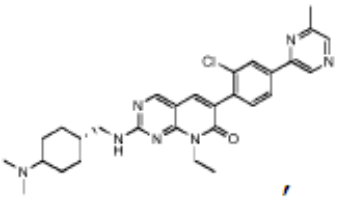
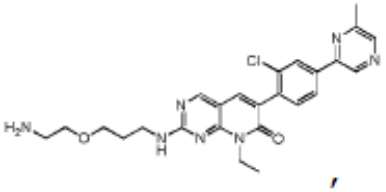
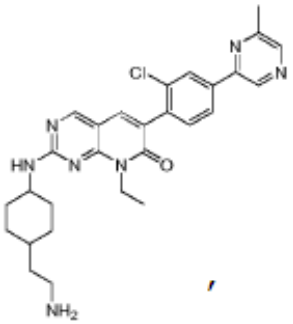
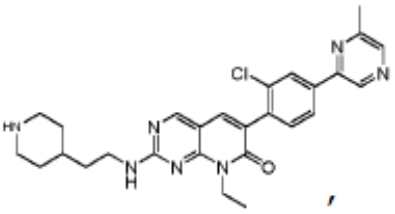
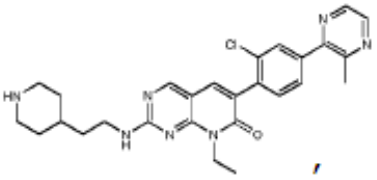
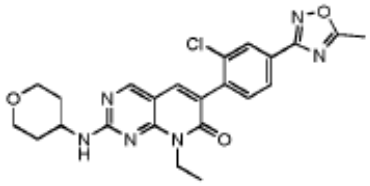
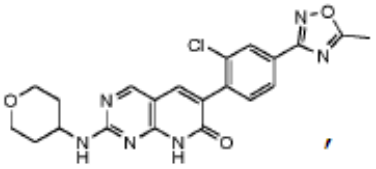
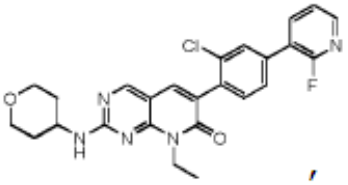
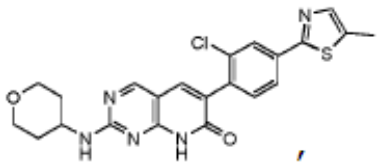
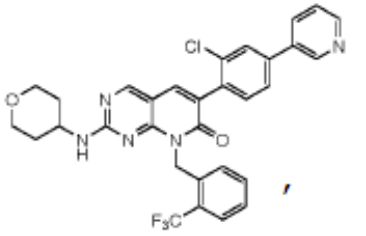
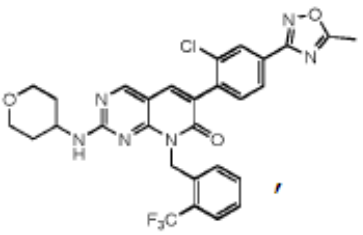




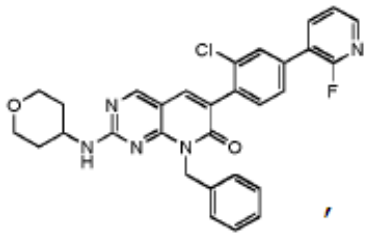
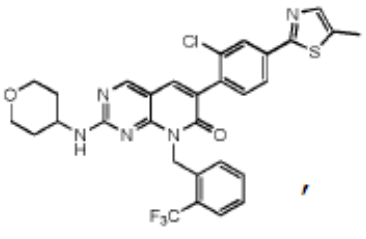
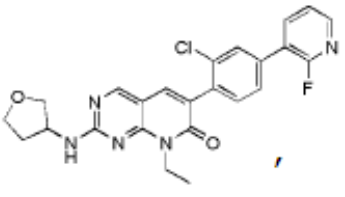
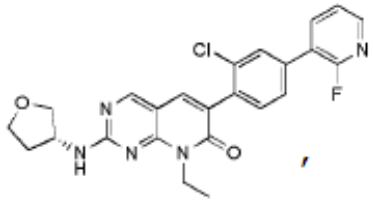
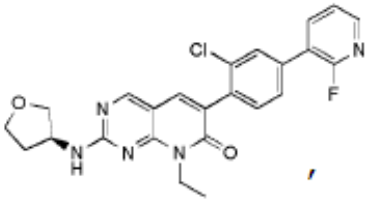




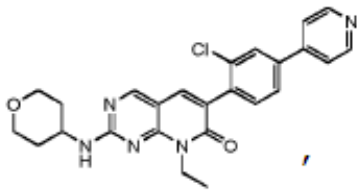
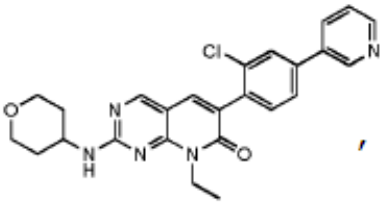
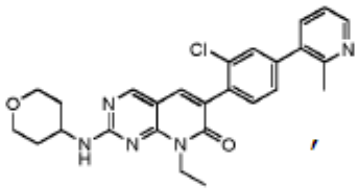
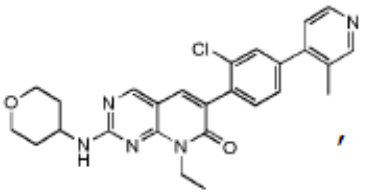
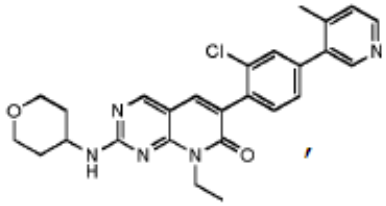
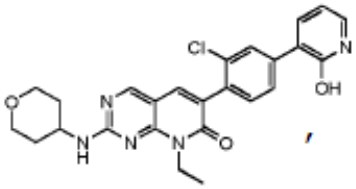
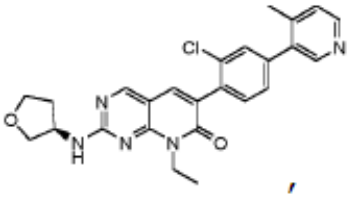
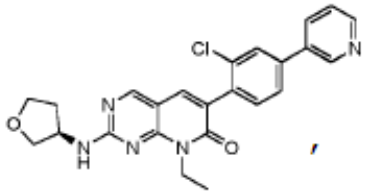
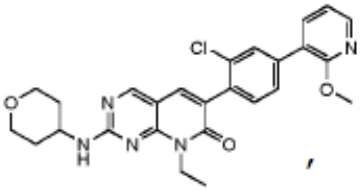
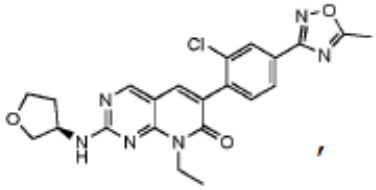
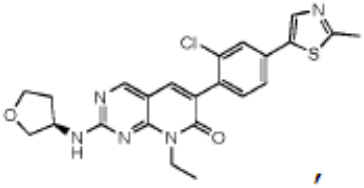
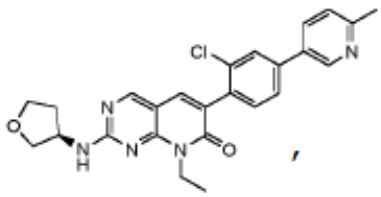
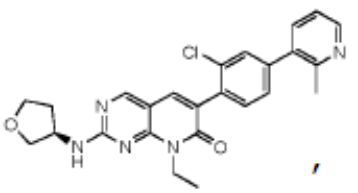
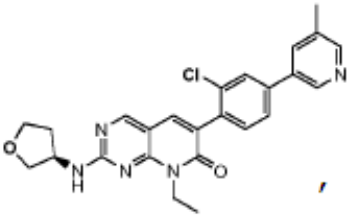
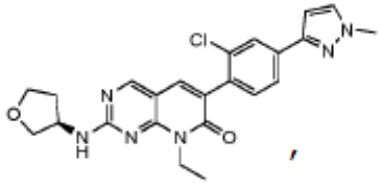
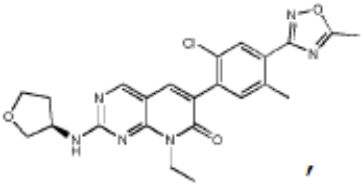
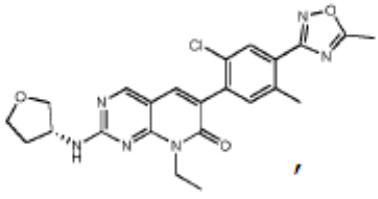
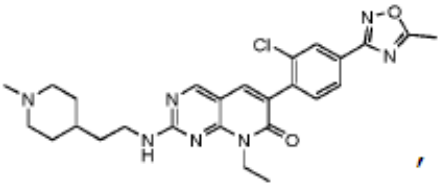




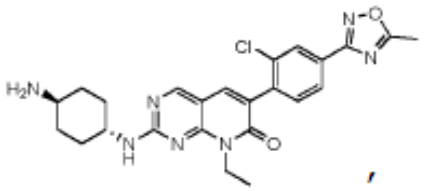
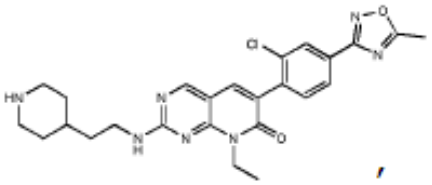
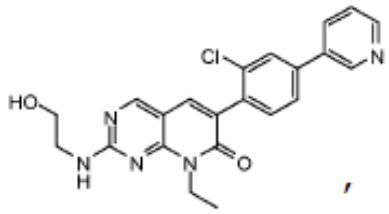
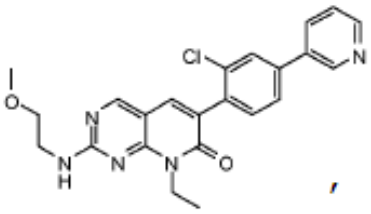
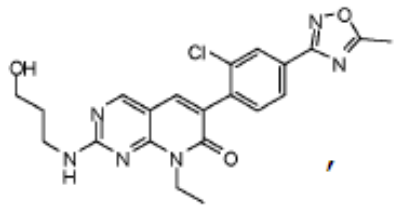
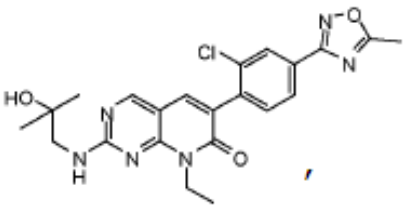
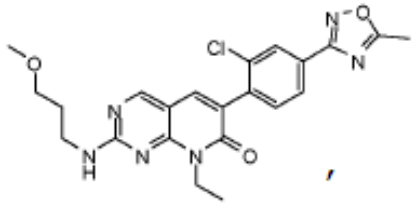
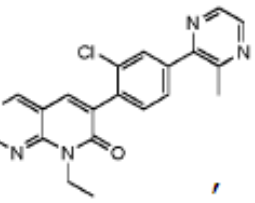
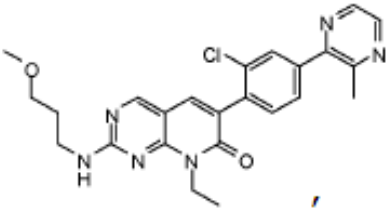
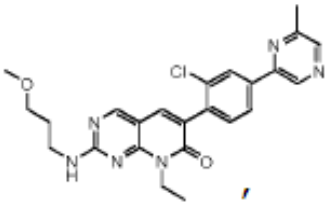
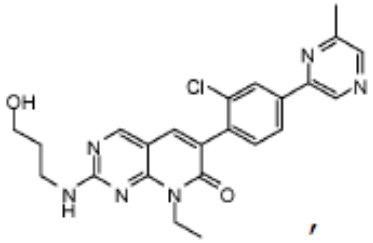
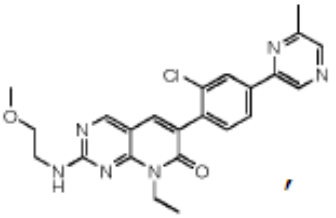
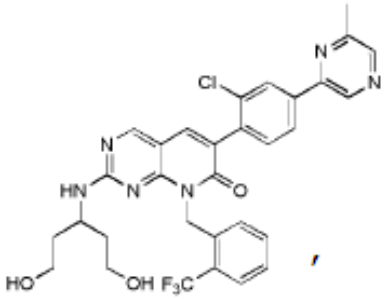
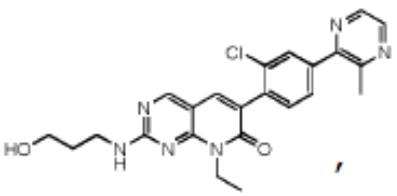
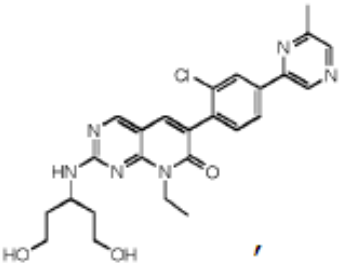
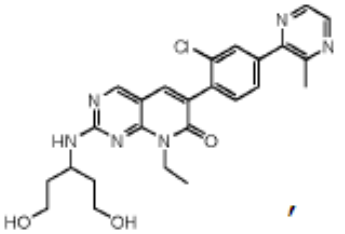




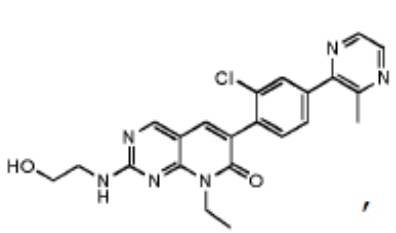
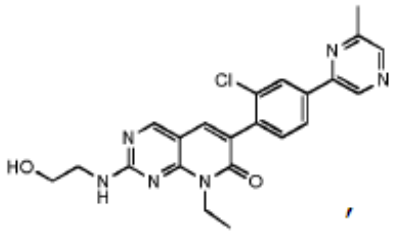
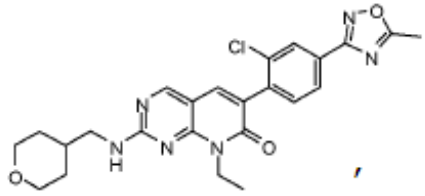
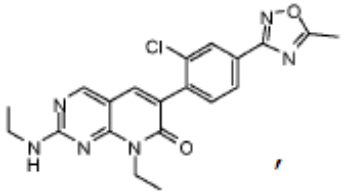
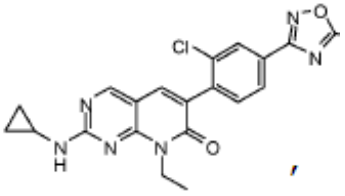
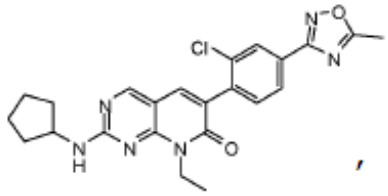
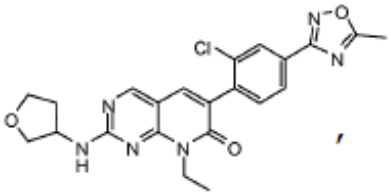
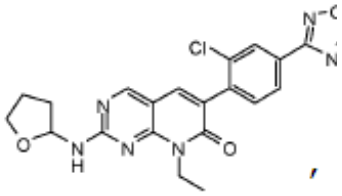
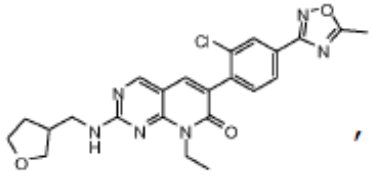
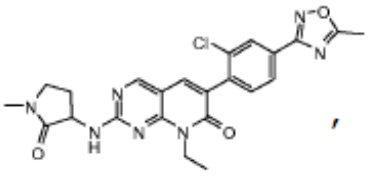
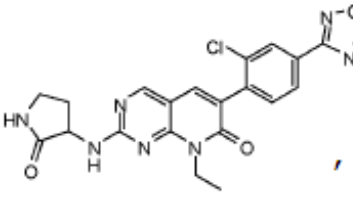
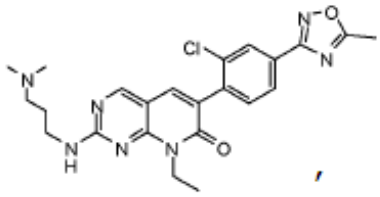
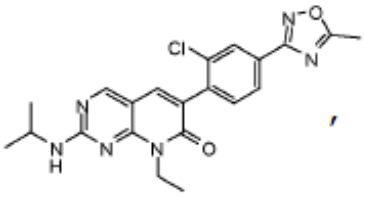
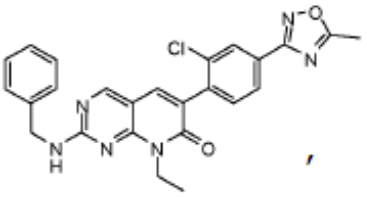
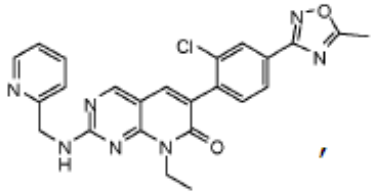
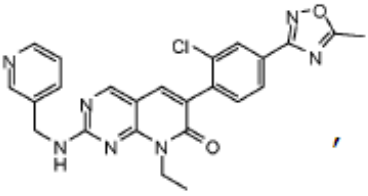
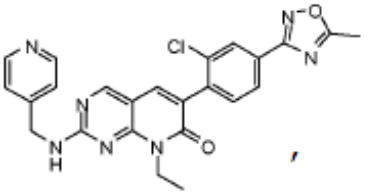
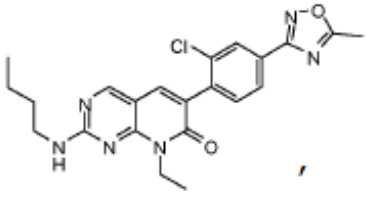
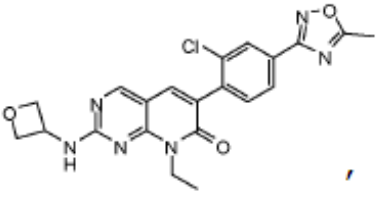
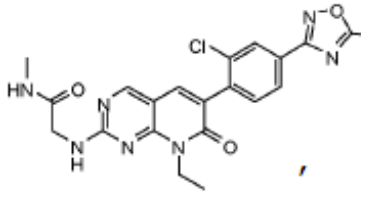



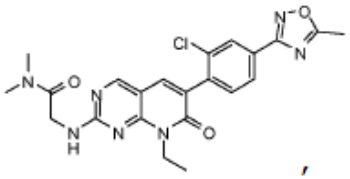
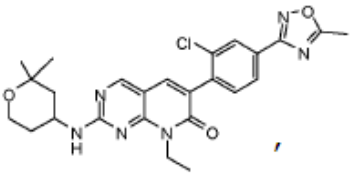
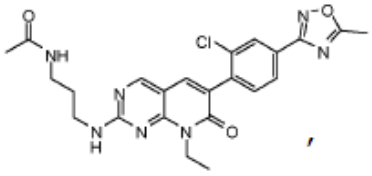
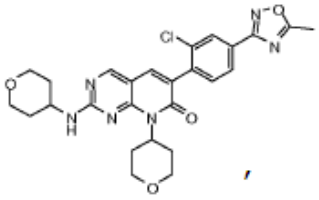
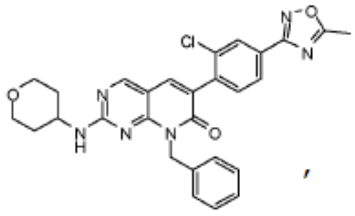
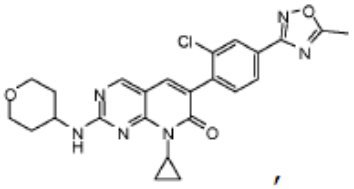
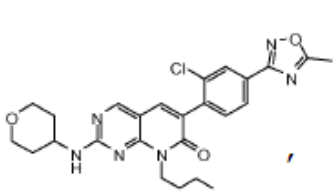
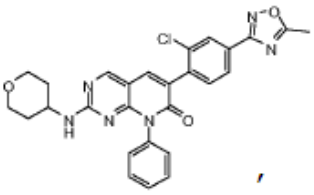
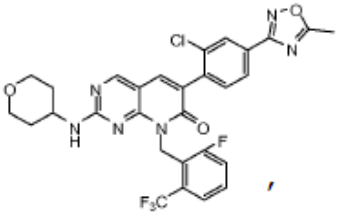
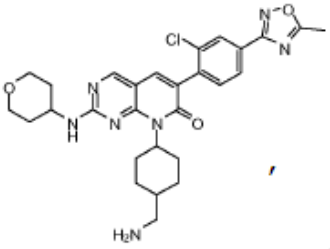
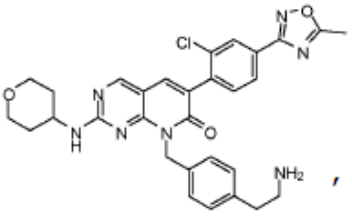
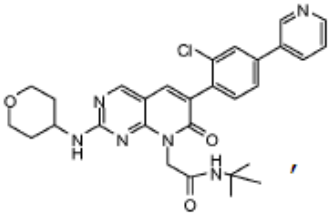
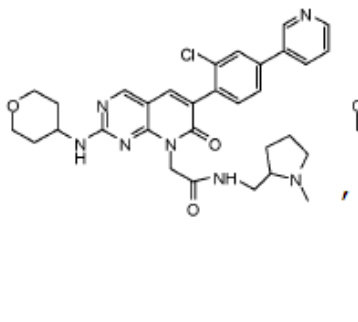
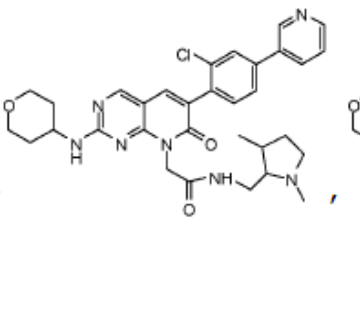
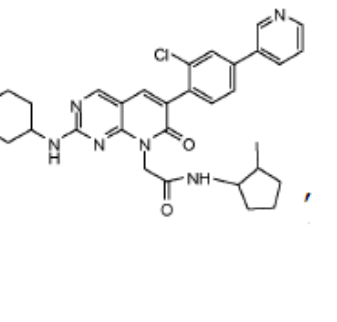















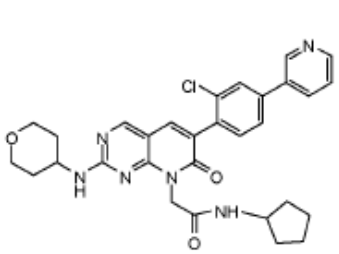
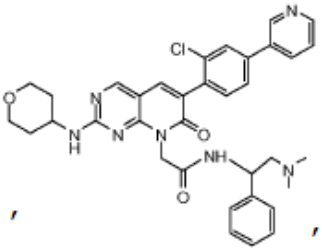
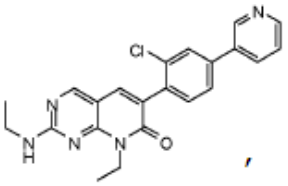





















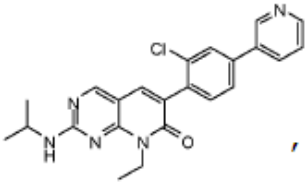
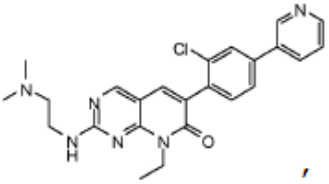
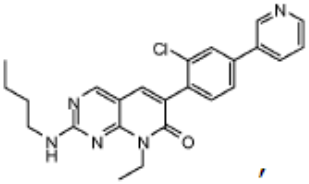

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

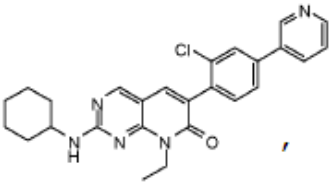
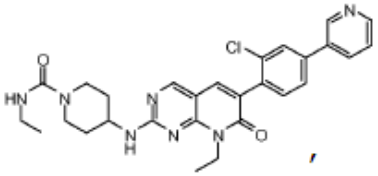
,

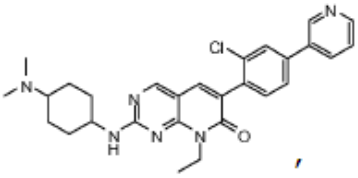
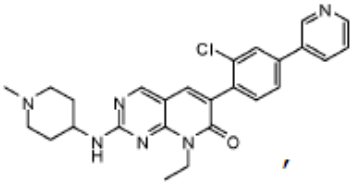
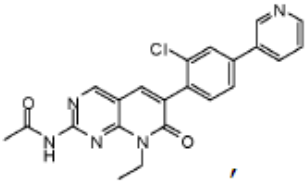
,

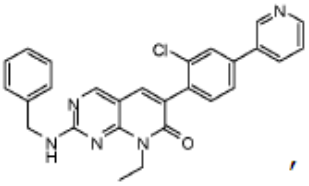
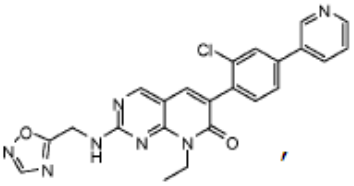
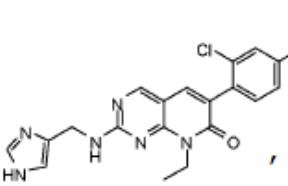
,

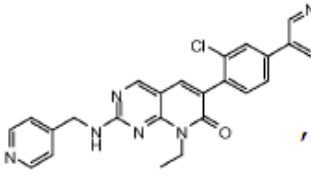
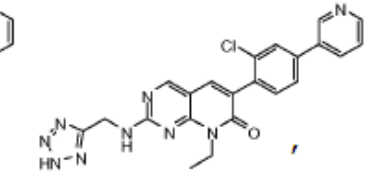
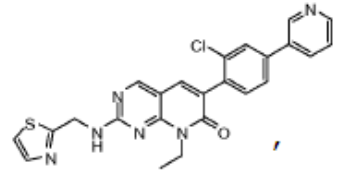

,

,

,

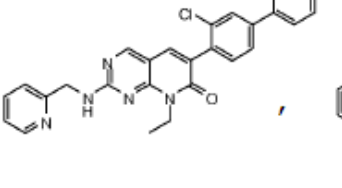
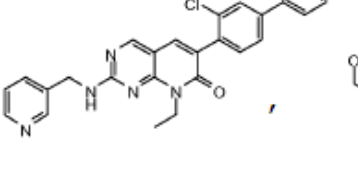
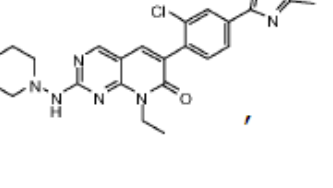

,

,

,


,

,


,

,

,


,

,

,

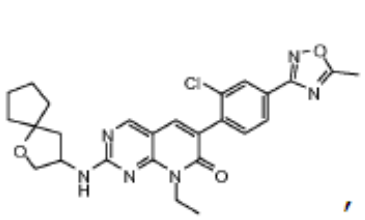
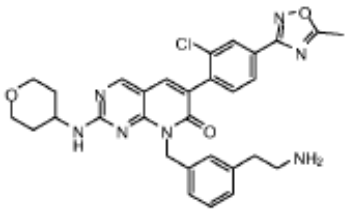
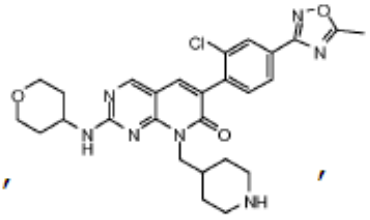

,

,

,

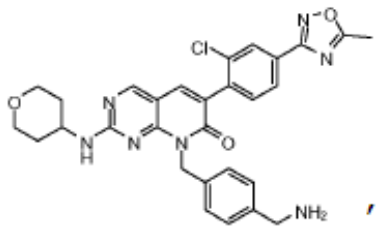
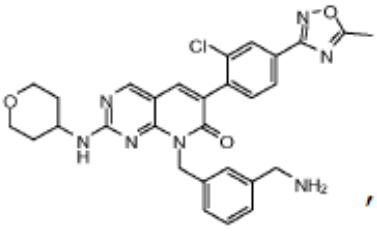
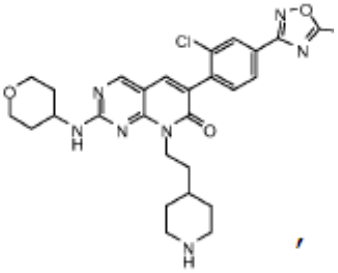

,

,

,

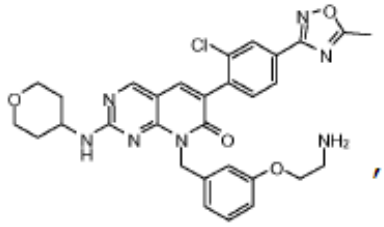
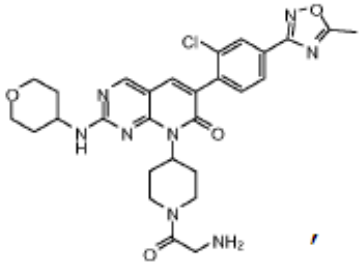
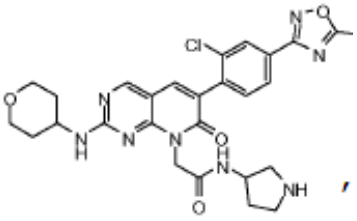
,

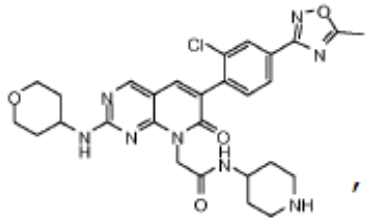
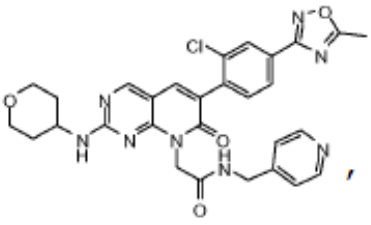
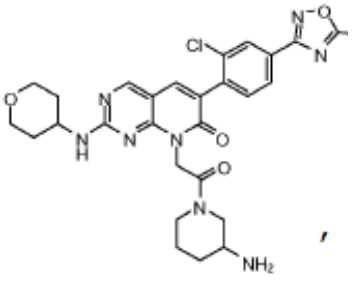
,

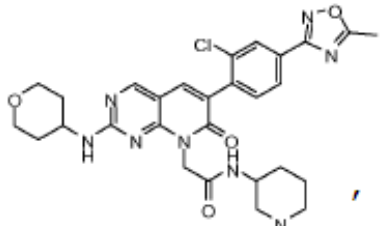
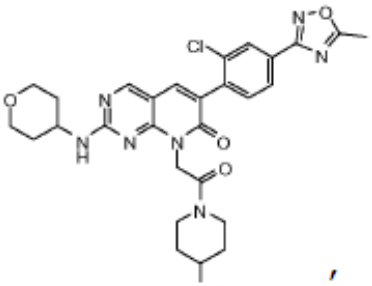
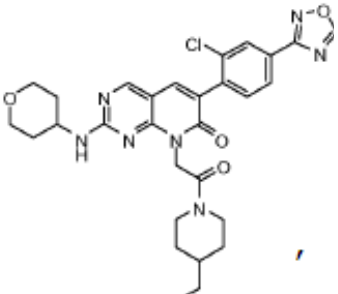
,

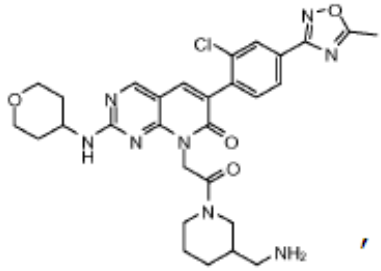
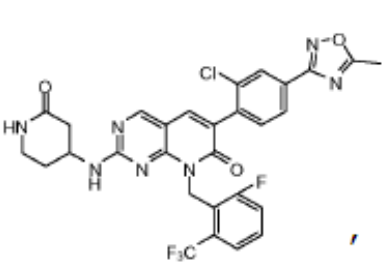
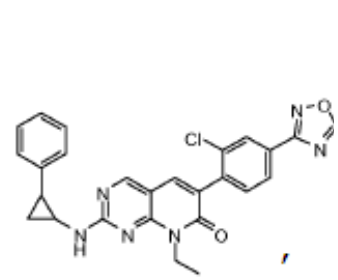

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

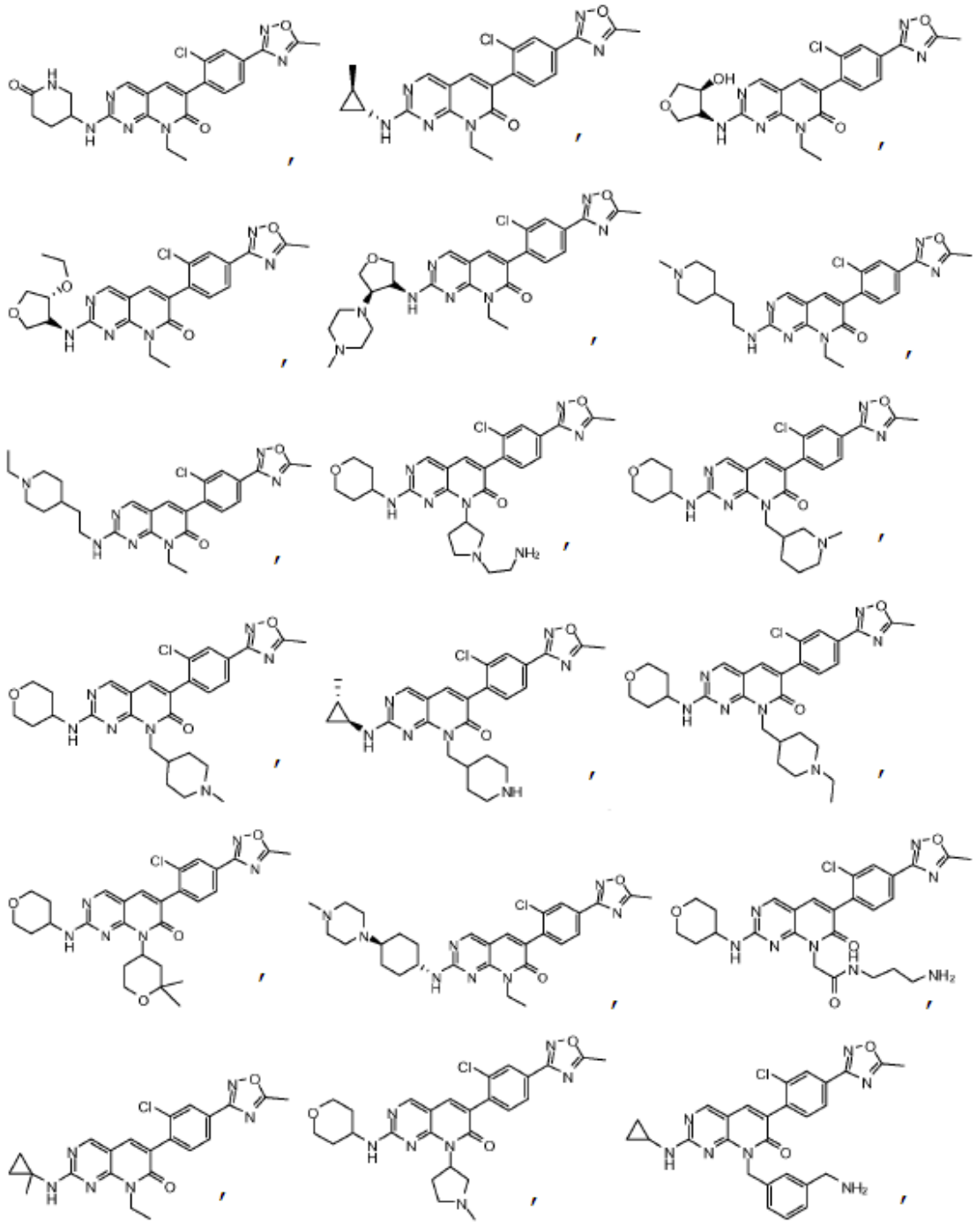

,

,

,

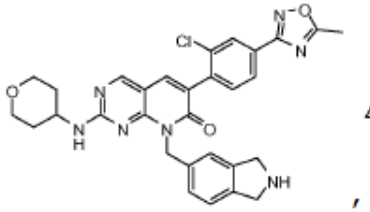
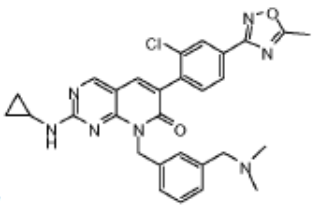
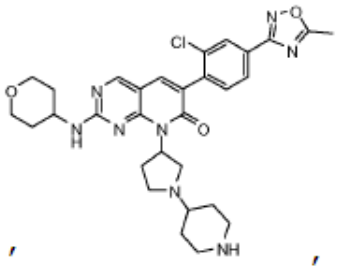
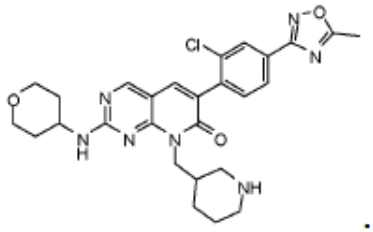

,

,

,

,

,

,




,

,

, y

.

En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente tienen uno o más centros quirales. Como tal, todo los estereoisómeros se conciben en la presente. En varias modalidades, los compuestos descritos en la presente están presentes en forma ópticamente activa o racémica. Se debe comprender que los compuestos descritos en la presente abarcan formas racémicas, ópticamente activas, regioisoméricas y estereoisoméricas o combinaciones de estas que tienen las propiedades útiles desde el punto de vista terapéutico descritas en la presente. La preparación de formas ópticamente activas se logra de cualquier forma adecuada, incluyendo a modo de ejemplo no taxativo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por

separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral. En algunas modalidades, las mezclas de uno o más isómeros se utiliza como el compuesto terapéutico descrito en la presente. En determinadas modalidades, los compuestos descritos en la presente contienen uno o más centros quirales. Estos compuestos se preparar por cualquier medio, incluyendo síntesis enantioselectiva y/o separación de una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros. La resolución de los compuestos e isómeros de estos se logra por cualquier medio incluyendo, a modo de ejemplo no taxativo, procesos químicos, procesos enzimáticos, cristalización fraccionada, destilación, cromatografía y similares.

En varias modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables descritas en la presente incluyen, a modo de ejemplo no taxativo, un nitrato, cloruro, bromuro, fosfato, sulfato, acetato, hexafluorofosfato, citrato, gluconato, benzoato, propionato, butirato, sulfosalicilato, maleato, laurato, malato, fumarato, succinato, tartrato, amsonato, pamoato, p-toluenosulfonato, mesilato y similares. Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, a modo de ejemplo no taxativo, sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), sales de metal alcalino (por ejemplo, dependiente de sodio o potasio), sales de amonio y similares.

Compuestos descritos en la presente también incluyen compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos se remplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica o número másico diferente que la masa atómica o número másica que se encuentra generalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para incluirse en los compuestos descritos en la presente incluyen, de modo no taxativo ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{36}CI, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{35}S o similares. En algunas modalidades, los compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios de distribución de tejido de sustrato y/o fármaco. En algunas modalidades, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio proporciona algunas ventajas terapéuticas que resulten de una estabilidad metabólica mayor (por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación). En algunas modalidades, la sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N es útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptor de sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente se preparan por cualquier método adecuado o por procesos que usan un reactivo marcado isotópicamente apropiado en vez del reactivo no marcado que se utiliza de otro modo.

Los compuestos descritos en la presente y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en la presente como se describen, por ejemplo, en Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Tomos 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, tomos 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, tomos 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), marzo, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed., tomos A y B (Plenum 2000, 2001) y Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3ª Ed., (Wiley 1999) (todas las cuales se incorporan mediante referencia de tal descripción). Los métodos generales para la preparación de compuestos como se describe en la presente se modifican por el uso de reactivos y condiciones apropiados para la introducción de los diversos restos encontrados en la fórmula como se proporcionan en la presente. Como guía, se utilizan los siguientes métodos sintéticos.

Los compuestos descritos en la presente se sintetizan usando cualquier procedimiento adecuado a partir de compuestos que están disponibles de fuentes comerciales o se preparan usando procedimientos descritos en la presente.

Formación de enlaces covalentes mediante reacción de un electrófilo con un nucleófilo

Los compuestos descritos en la presente se modifican usando varios electrófilos y/o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La Tabla A titulada "Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de estos" enumera ejemplos no taxativos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores que proporcionan los enlaces covalentes. La Tabla A se usa como guía hacia la variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles que proporcionan enlaces covalentes. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrofílicos y grupos nucleofílicos.

Tabla A: Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de estos

Producto de enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Ésteres activados	aminas/anilinas
Carboxamidas	azidas de acilo	aminas/anilinas
Carboxamidas	haluros de acilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de acilo	alcoholes/fenoles
Ésteres	nitrilos de acilo	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	nitrilos de acilo	aminas/anilinas
iminas	Aldehídos	aminas/anilinas
Hidrazonas	aldehídos o cetonas	Hidrazinas
Oximas	aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquilaminas	haluros de alquilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de alquilo	ácidos carboxílicos
Tioéteres	haluros de alquilo	Tioles
Éteres	haluros de alquilo	alcoholes/fenoles
Tioéteres	Sulfonatos de alquilo	Tioles
Ésteres	Sulfonatos de alquilo	ácidos carboxílicos
Éteres	Sulfonatos de alquilo	alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	aminas/anilinas

Tiofenoles	haluros de arilo	Tioles
Arilaminas	haluros de arilo	Aminas
Tioéteres	Azindinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	Glicoles
Carboxamidas	ácidos carboxílicos	aminas/anilinas
Ésteres	ácidos carboxílicos	Alcoholes
hidrazinas	Hidrazidas	ácidos carboxílicos
N-acilureas o Anhídridos	carbodiimidas	ácidos carboxílicos
Ésteres	diazoalcanos	ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	haloacetamidas	Tioles
Amotriazinas	halotriazinas	aminas/anilinas
éteres de triazinilo	halotriazinas	alcoholes/fenoles
Amidinas	ésteres de imido	aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	alcoholes/fenoles
Tioureas	isotiocianatos	aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidas	Tioles
Ésteres de fosfito	fosforamiditos	Alcoholes
Éteres de sililo	haluros de sililo	Alcoholes

Alquilaminas	ésteres de sulfonato	aminas/anilinas
Tioéteres	ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	ésteres de sulfonato	ácidos carboxílicos
Éteres	ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	haluros de sulfonilo	aminas/anilinas
ésteres de sulfonato	haluros de sulfonilo	fenoles/alcoholes

Uso de grupos protectores

En las reacciones descritas, es necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, donde estos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que dichos grupos participen en reacciones químicas hasta retirar el grupo protector. En algunas modalidades, se contempla que cada grupo protector se pueda retirar por diferentes medios. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares cumplen con el requisito de remoción diferencial.

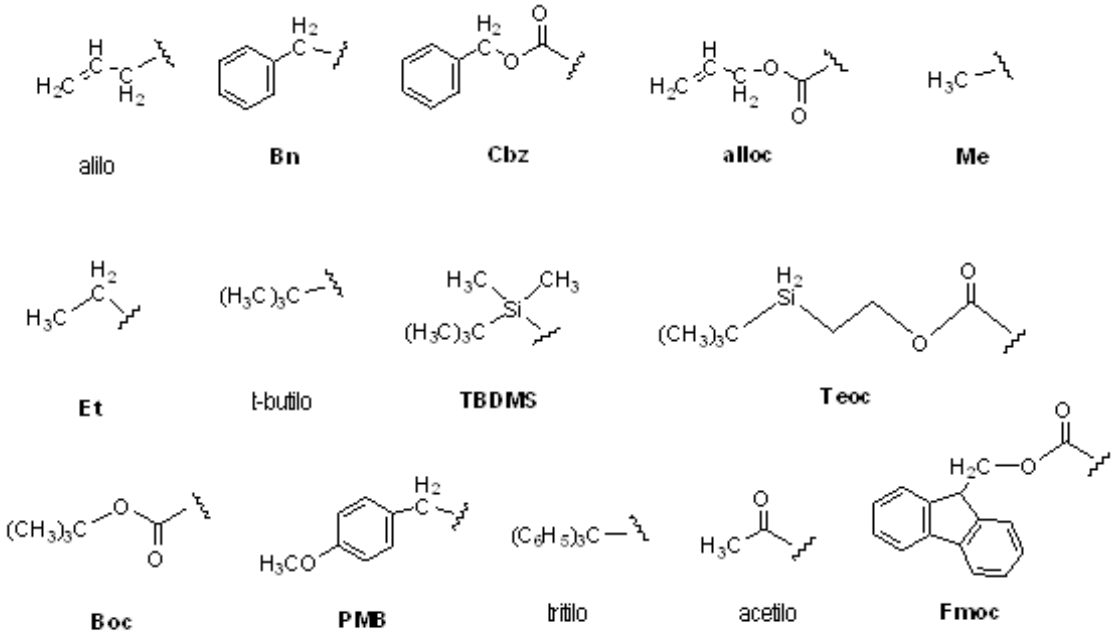
En algunas modalidades, los grupos protectores se retiran por condiciones de reducción de ácidos y bases (tales como, por ejemplo, hidrogenólisis) y/o condiciones oxidativas. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles al ácido y se usan para proteger restos reactivos de carboxi e hidroxi en la presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que se pueden retirar por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a la base. Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi se bloquean con grupos lábiles a la base tal como, de modo no taxativo, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles al ácido tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son estables tanto al ácido como a la base pero que se pueden retirar de forma hidrolítica.

En algunas modalidades los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxi se bloquean con grupos protectores que se pueden retirar de forma hidrolítica tal como el grupo bencilo, mientras los grupos amina capaces de unir a hidrógeno con ácidos se bloquean con grupos lábiles a la base tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico se protegen por conversión en compuestos de éster simples como se ejemplifica en la presente, que incluyen la conversión en

ésteres de alquilo, o se bloquean con grupos protectores que se pueden retirar de forma oxidativa tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras los grupos amino coexistentes se bloquean con carbamatos de sililo lábiles a fluoruro.

Los grupos de bloqueo de alilo son útiles en la presencia de grupos protectores de ácido y base dado que los primeros son estables y se retiran posteriormente por catalizadores metálicos y pi ácidos. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se desprotege con una reacción catalizada con Pd^0 en presencia de grupos protectores amina de carbamato de t-butilo lábil al ácido o de acetato lábil a la base. Aun otra forma de grupo protector es una resina a la que se une el compuesto o intermedio. Mientras el residuo esté unido a la resina, ese grupo funcional se bloquea y no reacciona. Una vez que se libere de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Típicamente los grupos de bloqueo/protectores se seleccionan de:



Otros grupos protectores, además de una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su remoción se describen en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994, que se incorporan a la presente mediante esta referencia para dicha descripción.

Algunas definiciones

Tal como se usa en la presente el término "tratamiento", o "tratar" incluye alcanzar un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Beneficio terapéutico se refiere a

eliminar o mejorar el trastorno o afección subyacente que se está tratando. Por ejemplo, en un individuo con enfermedad de Huntington, el beneficio terapéutico incluye el alivio o detención parcial y/o completa de la evolución de la enfermedad, o la inversión parcial o completa de la enfermedad. También, se alcanza un beneficio terapéutico al eliminar o mejorar uno o más síntomas fisiológicos o psicológicos asociados con la afección subyacente de forma tal que se observe una mejora en el paciente, sin perjuicio del hecho de que el paciente siga padeciendo la afección. Por ejemplo, en un individuo que padece epilepsia, el beneficio terapéutico incluye el alivio o detención parcial y/o completa de ataques, o reducción en la frecuencia de ataques. Un beneficio profiláctico del tratamiento incluye prevenir una afección, retrasar la evolución de una afección, o reducir la probabilidad de aparición de una afección. Tal como se usa en la presente, "tratar" o "tratamiento" incluye profilaxis.

Tal como se usa en la presente, , la frase “tamaño de espina anormal” se refiere a volúmenes de espina dentrítica o áreas de superficie de espina dendrítica (por ej., volúmenes o áreas de superficie de las cabezas y/o cuellos de la espina) asociados con el trastornos del sistema nerviso central que

se desvía considerablemente con relación a volúmenes de espina o áreas de superficie en la misma región del cerebro (por ej., la región CA1, la corteza prefrontal) en un individuo normal (por ej., un ratón, rata, o humano) de la misma edad; dichas anormalidades se determinan apropiadas, por métodos que incluyen, por ej., muestras de tejido, modelos de animales relevantes, análisis post-mortem, u otros sistemas modelo.

La frase "morfología de espina defectuosa" o "morfología de espina anormal" o "morfología de espina anómala" se refiere a formas, volúmenes, áreas de superficie, longitud, ancho de espina dentrítica anormal (por ej., diámetro del cuello), diámetro de cabeza de espina, volumen de cabeza de espina, área de superficie de cabeza de espina, densidad de espina, relación entre espinas maduras e inmaduras, relación entre volumen y longitud de espina, o similares que se asocian al trastorno del SNC con relación a formas, volúmenes, áreas de superficie, longitud, ancho de espina dentrítica anormal (por ej., diámetro del cuello), densidad de espina, relación entre espinas maduras e inmaduras, relación entre volumen y longitud de espina, o similares observadas en la misma región del cerebro en un individuo normal (por ej., un ratón, rata, o humano) de la misma edad; dichas anormalidades o defectos

se determinan apropiados por métodos que incluyen, por ej., muestras de tejidos, modelos de animales relevantes, análisis post-mortem, u otros sistemas modelo.

La frase “función anormal de la espina” o “función defectuosa de la espina” o “función anómala de la espina” se refiere a un defecto que tienen las espinas dendríticas para recibir cambios morfológicos o funcionales dependientes de estímulos (por ej., luego de la activación de receptores AMPA y/o NMDA, PLP, DLP, etc) asociados con el trastorno del SCN en comparación con espinas dendríticas en la misma región del cerebro en un individuo normal de la misma edad. El "defecto" en la función de la espina incluye, por ej., una reducción en la plasticidad de la espina dendrítica (por ej., un cambio pequeño anormal en la morfología de la espina o redisposición de actina en la espina dendrítica) o un nivel excesivo de plasticidad dendrítica (por ej., un cambio grande anormal en la morfología de la espina dendrítica o redisposición de actina en la espina dendrítica). Dichas anormalidades o defectos se determinan apropiados, por métodos que incluyen, por ej., muestras de tejido, modelos de animales relevantes, análisis post-mortem, u otros sistemas modelo.

La frase "motilidad de la espina anormal" se refiere a un movimiento bajo o alto considerable de las espinas dendríticas asociadas con el trastorno del SNC en comparación con espinas dendríticas en la misma región del cerebro en un individuo normal de la misma edad. Cualquier defecto en la morofología de la espina (por ej., longitud, densidad de la espina o similar) o plasticidad sináptica o función sináptica (por ej., PLP, DLP o similar) o motilidad de la espina ocurre en cualquier región del cerebro, que incluye, por ejemplo, la corteza frontal, el hipocampo, la amígdala, la región CA1, la corteza prefrontal o similares. Dichas anormalidades o defectos se determinan apropiados, por métodos que incluyen, por ej., muestras de tejido, modelos de animales relevantes, análisis post-mortem, u otros sistemas modelo.

Tal como se usa en la presente, la frase “biológicamente activo” se refiere a una característica de cualquier sustancia que tiene actividad en un sistema y/u organismo biológico. Por ejemplo, una sustancia que, cuando se administra a un organismo, tiene un efecto biológico sobre ese organismo se considera biológicamente activo. En modalidades particulares, cuando una proteína o polipéptido es biológicamente activo, una parte de esa proteína o polipéptido que comparte al menos una actividad biológica de

la proteína o polipéptido se denomina típicamente parte "biológicamente activa".

Tal como se describió en la presente, un trastorno del SNC es un trastorno que puede afectar tanto la médula espinal como el cerebro. A modo de ejemplo únicamente, los trastornos en el SNC incluyen esquizofrenia, trastorno psicótico, trastorno esquizoafectivo, esquizofreniforme, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve, deterioro congnitivo asociado con la menopausia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, abuso de sustancias y dependencia de estas, síndrome de Rett, síndrome de Angelman, síndrome de Asperger, autismo, trastornos de espectro autista, neurofibromatosis I, neurofibromatosis II, esclerosis tuberosa, depresión clínica, trastorno bipolar, manía, epilepsia, retardo mental, síndrome de Down, enfermedad de Niemann-Pick, encefalitis espongiforme, enfermedad de Lafora, enfermedad del jarabe de arce, fenilcetonuria materna, fenilcetonuria atípica, trastorno generalizado de ansiedad, síndrome de Turner, síndrome de Lowe, trastorno obsesivocompulsivo, trastorno de pánico, fobias, trastorno de estrés postraumático, anorexia nerviosa y bulimia nerviosa.

Tal como se utiliza en la presente, el retardo mental se caracteriza por una función cognitiva significativamente deteriorada y déficits en el comportamiento adaptativo. A modo de ejemplo únicamente, el retardo mental puede ser síndrome de Down, síndrome de alcoholismo fetal, síndrome de Klinefelter, hipotiroidismo congénito, síndrome de Williams, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Phelan-McDermid, síndrome de Mowat-Wilson, ciliopatía o síndrome de Lowe.

Tal como se utiliza en la presente, el término "demencia subcortical" hace referencia a síntomas relacionados con la enfermedad de Huntington (por ejemplo, déficit en las funciones ejecutivas, tal como la elaboración de planes, la flexibilidad cognitiva, el pensamiento abstracto, la adquisición de normas, inicio de acciones adecuadas, inhibición de acciones inadecuadas; déficit de memoria tal como déficit de memoria a corto plazo, dificultades de memoria a largo plazo, déficit en la memoria episódica (la memoria de la vida de uno), procedimental (memoria del cuerpo de cómo se realiza una actividad) y la de trabajo y similares. En algunos casos, "el avance hacia la demencia" se identifica, monitorea o diagnostica mediante una prueba neuropsicológica o de comportamiento. En otros casos, "el

avance hacia la demencia" se identifica, monitorea o diagnostica mediante neuroimaginología o resonancias cerebrales.

Tal como se usa en la presente, el término "cantidad eficaz" es una cantidad, que cuando se administra de forma sistémica, es suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados, tales como resultados clínicos beneficiosos o deseados, o cognición, memoria, ánimo mejorado u otros efectos deseados. Una cantidad eficaz es también una cantidad que produce un efecto profiláctico, por ej., una cantidad que retrasa, reduce o elimina la aparición de una condición patológica o indeseada asociada con el trastorno del SNC. Una cantidad eficaz se administra opcionalmente en una o más administraciones. En términos de tratamiento, una "cantidad eficaz" de una composición descrita en la presente es una cantidad que es suficiente para mitigar, aliviar, mejorar, estabilizar, invertir o enlentecer la evolución del trastorno del SNC, por ejemplo deterioro cognitivo que alcanza demencia, retraso mental o similares.. Una "cantidad eficaz" incluye cualquier inhibidor de PAK usado solo o junto con uno o más agentes usados para tratar una enfermedad o trastorno. Una "cantidad eficaz" de un agente terapéutico tal como se describe en la presente se determinará por el médico que

trate al paciente y otro proveedor de asistencia médica. Los factores que influyen sobre lo que es una cantidad terapéuticamente eficaz incluyen, el perfil de absorción (por ej., su velocidad de absorción en el cerebro) del inhibidor de PAK, el tiempo concurrido desde el inicio de la enfermedad, y la edad, condición física, existencia de otra enfermedad, y estado nutricional del sujeto que se está tratando. De manera adicional, otra medicación que reciba el paciente, por ej., fármacos antidepresivos usados en combinación con un inhibidor de PAK, afectará típicamente la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico a ser administrado.

Tal como se usa en la presente, el término “inhibidor” se refiere a una molécula que es capaz de inhibir (incluida la inhibición parcial o alostéica) una o más actividades biológicas de una molécula diana, por ej., una cinasa activada por p21. Los inhibidores, por ejemplo, actúan reduciendo o suprimiendo la activida de una molécula diana y/o reduciendo o suprimiendo la transducción de señal. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente provoca la inhibición sustancialmente completa de uno o más PAK. En algunas modalidades, la frae "inhibidor parcial" se refiere a una molécula que puede inducir una

respuesta parcial por ejemplo, reduciendo o suprimiendo parcialmente la actividad de una molécula diana y/o reduciendo o suprimiendo parcialmente la transducción de señal. En algunos casos, un inhibidor parcial imita la disposición espacial, las propiedades electrónicas o algunas otras propiedades fisicoquímicas y/o biológicas del inhibidor. En algunos casos, en presencia de niveles elevados de un inhibidor, un inhibidor parcial compite con el inhibidor para ocupar la molécula diana y proporciona una reducción en la eficacia con relación al inhibidor solo. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente es un inhibidor parcial de uno o más PAK. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente es un modulador alostérico de PAK. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente bloquea el dominio de unión a P21 de PAK. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente bloquea el sitio de unión a ATP de PAK. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK es un inhibidor de cinasa de “Tipo II”. En algunas modalidades un inhibidor de PAK estabilia PAK en su conformación inactiva. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK estabiliza la conformación "DFG-out" de PAK.

En algunas modalidades, los inhibidores de PAK reducen, eliminan, y/o retiran la unión entre PAK y al menos uno de sus asociados de unión naturales (por ej., Cdc42 o Rac). En algunos casos, la unión entre PAK y al menos uno de sus asociados de unión naturales es más fuerte en ausencia de un inhibidor de PAK (en por ej., 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30% o 20%) que en presencia de un inhibidor de PAK. De manera alternativa o adicional, los inhibidores de PAK inhiben la actividad de fosfortransferasa de PAK, por ej., uniéndose directamente al sitio catalítico o alterando la conformación de PAK de modo que el sitio catalítico se torne inaccesible al sustrato. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK inhiben la capacidad de PAK de fosforilar al menos uno de sus sustratos diana, por ej., cinasa LIM 1 (LIMK1), cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), cortactina; o sí mismo. Los inhibidores de PAK incluyen compuestos inorgánicos y/o orgánicos.

En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente aumentan la longitud de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente reducen la longitud de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente aumentan el diámetro del cuello de la espina

dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente reducen el diámetro del cuello de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente aumentan el diámetro de la cabeza de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente reducen el diámetro de la cabeza de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente aumentan el volumen de la cabeza de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente reducen el volumen de la cabeza de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente aumentan el área de superficie de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente reducen el área de superficie de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente aumentan la densidad de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente reducen la densidad de la espina dendrítica. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente aumentan la cantidad de espinas con forma de hongo. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK descritos en la presente reducen la cantidad de espinas con forma de hongo.

En algunas modalidades, un inhibidor de PAK adecuado para los métodos descritos en la presente es un inhibidor de PAK directo. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK adecuado para los métodos descritos en la presente es un inhibidor de PAK indirecto. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK adecuado para los métodos descritos en la presente reduce la actividad de PAK con relación a un nivel basal de la actividad de PAK en alrededor de 1,1 veces hasta alrededor de 100 veces, por ej., hasta alrededor de 1,2 veces, 1,5 veces, 1,6 veces, 1,7 veces, 2,0 veces, 3,0 veces, 5,0 veces, 6,0 veces, 7,0 veces, 8,5 veces, 9,7 veces, 10 veces, 12 veces, 14 veces, 15 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 90 veces, 95 veces, o en cualquier otra cantidad entre alrededor de 1,1 veces hasta alrededor de 100 veces con relación a la actividad basal de PAK. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK reversible. En otras modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK irreversible. Los inhibidores de PAK directos se usan opcionalmente para la fabricación de un medicamento para tratar el trastorno del SNC..

En algunas modalidades, un inhibidor de PAK usado para los métodos descritos en la presente tienen ED_{50} *in vitro* para la

activación de PAK menor que 100 µM (por ej., menor que 10 µM, menor que 5 µM, menor que 4 µM, menor que 3 µM, menor que 1 µM, menor que 0,8 µM, menor que 0,6 µM, menor que 0,5 µM, menor que 0,4 µM, menor que 0,3 µM, menor que 0,2 µM, menor que 0,1 µM, menor que 0,08 µM, menor que 0,06 µM, menor que 0,05 µM, menor que 0,04 µM, menor que 0,03 µM, menor que 0,02 µM, menor que 0,01 µM, menor que 0,0099 µM, menor que 0,0098 µM, menor que 0,0097 µM, menor que 0,0096 µM, menor que 0,0095 µM, menor que 0,0094 µM, menor que 0,0093 µM, menor que 0,00092 µM, o menor que 0,0090 µM).

En algunas modalidades, un inhibidor de PAK usado para los métodos descritos en la presente tienen ED_{50} *in vitro* para la activación de PAK menor que 100 µM (por ej., menor que 10 µM, menor que 5 µM, menor que 4 µM, menor que 3 µM, menor que 1 µM, menor que 0,8 µM, menor que 0,6 µM, menor que 0,5 µM, menor que 0,4 µM, menor que 0,3 µM, menor que 0,2 µM, menor que 0,1 µM, menor que 0,08 µM, menor que 0,06 µM, menor que 0,05 µM, menor que 0,04 µM, menor que 0,03 µM, menor que 0,02 µM, menor que 0,01 µM, menor que 0,0099 µM, menor que 0,0098 µM, menor que 0,0097 µM, menor que 0,0096 µM, menor que 0,0095 µM, menor que 0,0094 µM, menor que 0,0093 µM, menor que 0,00092 µM, o menor que 0,0090 µM).

Tal como se usa en la presente, la función sináptica se refiere a transmisión sináptica y/o plasticidad sináptica, que incluye la estabilización de plasticidad sináptica. Tal como se usa en la presente, "defecto en la plasticidad sináptica" o "plasticidad sináptica anómala" se refiere a plasticida sináptica anormal luego de la estimulación de esa sinapsis. En algunas modalidades, un defecto en la plasticidad sináptica es una reducción en PLP. En algunas modalidades, un defecto en la plasticidad sináptica es un aumento PLP. En algunas modalidades, un defecto en la plasticidad sináptica es plasticidad sináptica irregular (por ej., fluctuante, aumenta o se reduce aleatoriamente). En algunos casos, las medidas de plasticidad sináptica son PLP y/o DLP (inducido, por ejemplo, por estimulación de impulso de theta, estimulación de alta frecuencia de PLP, baja frecuencia (por ej., 1 Hz) de DLP) y PLP y/o DLP luego de la estabilización. En algunas modalidades, la estabilización de PLP y/o DLP ocurre en cualquier región del cerebro incluida la corteza frontal, el hipocampo, la corteza prefrontal, la amígdala y cualquier combinación de estos.

Tal como se usa en la presente "estabilización de plasticidad sináptica" se refiere a PLP o DLP estable luego de la inducción (por ej., por estimulación de impulso de theta,

estimulación de alta frecuencia de PLP, estimulación de baja frecuencia (por ej., 1 Hz) de DLP).

"Estabilización anómala de transmisión sináptica" (por ejemplo, estabilización anómala de PLP o DLP), se refiere a la falta de establecimiento de una referencia estable de transmisión sináptica luego de un paradigma de inducción (por ej., por estimulación de impulso de theta, stimulación de alta frecuencia de PLP, estimulación de baja frecuencia (por ej., 1 Hz) de DLP o un período extendido de vulnerabilidad a alteración por medios farmacológicos o electrofisiológicos.

Tal como se usa en la presente "transmisión sináptica" o "transmisión sináptica de referencia" se refiere a amplitud y frecuencia de EPSP y/o IPSP, excitabilidad neuronal o umbrales de pico de población de un individuo normal (por ej., un individuo que no padece trastorno del SNC) o la prevista para un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, "transmisión sináptica anómala " o "transmisión sináptica defectuosa" se refiere a cualquier desvío en la transmisión sináptica en comparación con transmisión sináptica de un individuo normal o a la que se predijo para un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, un individuo que padece trastorno del

SNC tiene un defecto en la transmisión sináptica de referencia que es una reducción en la transmisión sináptica de referencia en comparación con la transmisión sináptica de referencia en un individuo normal o a la que se predijo para un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, un individuo que padece trastorno del SNC tiene un defecto en la transmisión sináptica de referencia que es un aumento en la transmisión sináptica de referencia en comparación con la transmisión sináptica de referencia en un individuo normal o a la que se predijo para un modelo animal para un individuo normal.

Tal como se usa en la presente se evalúa la "regulación sensoriomotora", por ejemplo, midiendo la inhibición de prepulso (PPI) y/o habituación de la respuesta se sobresalto humana. En algunas modalidades, un defecto en la regulación sensoriomotora es un déficit en la regulación sensoriomotora. En algunas modalidades, un defecto en la regulación sensoriomotora es una mejora de la regulación sensoriomotora.

Tal como se usa en la presente, “normalización de la plasticidad sináptica anómala” se refiere a un cambio en la regulación sensoriomotora anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del

SNC a un nivel de plasticidad sináptica que es sustancialmente el mismo que la regulación sensoriomotora de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 90 % a alrededor de 110 % de la plasticidad sináptica medida en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 80% a alrededor de 120% de la plasticidad sináptica medida en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En aun otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 70% a alrededor de 130% de la plasticidad sináptica en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, "normalización parcial de la plasticidad sináptica anómala" hace referencia a un cambio en la plasticidad sináptica anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC que tiene tendencia a la plasticidad sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente "plasticidad sináptica

parcialmente normalizada" o "plasticidad sináptica parcialmente normal" es, por ejemplo, ± alrededor de 25 %, ± alrededor de 35 %, ± alrededor de 45 %, ± alrededor de 55 %, ± alrededor de 65 %, o ± alrededor de 75 % de la plasticidad sináptica medida de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la plasticidad sináptica anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es la disminución de la plasticidad sináptica anómala donde la plasticidad sináptica anómala es mayor que la plasticidad sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la plasticidad sináptica anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es el aumento de la plasticidad sináptica anómala donde la plasticidad sináptica anómala es menor que la plasticidad sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la plasticidad sináptica en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una

plasticidad sináptica errática (por ejemplo, fluctuante, que aumenta o disminuye aleatoriamente) a una plasticidad sináptica normal (por ejemplo, estable) o una plasticidad sináptica parcialmente normal (por ejemplo, menos fluctuante) en comparación con la plasticidad sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la plasticidad sináptica en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una plasticidad sináptica no estabilizante a una plasticidad sináptica normal (por ejemplo, estable) o una plasticidad sináptica parcialmente normal (por ejemplo, parcialmente estable) en comparación con la plasticidad sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal.

Tal como se usa en la presente, "normalización de la transmisión sináptica de referencia anómala" se refiere a un cambio en la transmisión sináptica de referencia anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC a un nivel de transmisión sináptica de referencia que es sustancialmente el mismo que la transmisión sináptica de referencia de un individuo normal

o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 90 % a alrededor de 110 % de la transmisión sináptica de referencia medida en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 80% a alrededor de 120% de la transmisión sináptica de referencia medida en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En aun otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 70% a alrededor de 130% de la transmisión sináptica de referencia medida en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, "normalización parcial de la transmisión sináptica de referencia anómala" hace referencia a un cambio en la transmisión sináptica de referencia anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC que tiene tendencia a la transmisión sináptica de referencia de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente "transmisión sináptica de referencia parcialmente

normalizada" o "transmisión sináptica de referencia parcialmente normal" es, por ejemplo, ± alrededor de 25 %, ± alrededor de 35 %, ± alrededor de 45 %, ± alrededor de 55 %, ± alrededor de 65 %, o ± alrededor de 75 % de la transmisión sináptica de referencia medida de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la transmisión sináptica de referencia anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es la disminución de la transmisión sináptica de referencia anómala donde la transmisión sináptica de referencia anómala es mayor que la transmisión sináptica de referencia de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la transmisión sináptica de referencia anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un aumento de la transmisión sináptica de referencia anómala donde la transmisión sináptica de referencia anómala es menor que la transmisión sináptica de referencia de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la transmisión

sináptica de referencia en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una transmisión sináptica de referencia errática (por ejemplo, fluctuante, que aumenta o disminuye aleatoriamente) a una transmisión sináptica de referencia normal (por ejemplo, estable) o una transmisión sináptica de referencia parcialmente normal (por ejemplo, menos fluctuante) en comparación con la transmisión sináptica de referencia de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la transmisión sináptica de referencia anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una transmisión sináptica de referencia no estabilizante a una plasticidad sináptica normal (por ejemplo, estable) o una transmisión sináptica de referencia parcialmente normal (por ejemplo, parcialmente estable) en comparación con la transmisión sináptica de referencia de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal.

Tal como se usa en la presente, “normalización de la función sináptica anómala” se refiere a un cambio en la función

sináptica anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC a un nivel de función sináptica que es sustancialmente el mismo que la función sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 90 % a alrededor de 110 % de la función sináptica en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 80 % a alrededor de 120 % de la función sináptica en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En aun otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 70% a alrededor de 130% de la finción sináptica en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, "normalización parcial de la función sináptica anómala" hace referencia a un cambio en la función sináptica anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC que tiene tendencia a la función sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la

presente "función sináptica parcialmente normalizada" o "función sináptica parcialmente normal" es, por ejemplo, ± alrededor de 25 %, ± alrededor de 35 %, ± alrededor de 45 %, ± alrededor de 55 %, ± alrededor de 65 %, o ± alrededor de 75 % de la función sináptica medida de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la función sináptica anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es la disminución de la función sináptica anómala donde la función sináptica anómala es mayor que la función sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la función sináptica anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un aumento de la función sináptica anómala donde la función sináptica anómala es menor que la función sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la función sináptica en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una función sináptica

errática (por ejemplo, fluctuante, que aumenta o disminuye aleatoriamente) a una función sináptica normal (por ejemplo, estable) o una función sináptica parcialmente normal (por ejemplo, menos fluctuante) en comparación con la función sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la función sináptica anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una función sináptica no estabilizante a una función sináptica normal (por ejemplo, estable) o una función sináptica parcialmente normal (por ejemplo, parcialmente estable) en comparación con la función sináptica de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal.

Tal como se usa en la presente, "normalización de potenciación a largo plazo (PLP) anómala" hace referencia a un cambio en PLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC a un nivel de PLP que es sustancialmente el mismo que PLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo,

alrededor de 90 % a alrededor de 110 % de PLP en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 80 % a alrededor de 120 % de PLP en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En aun otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 70 % a alrededor de 130 % de PLP en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, "normalización parcial de PLP anómala" hace referencia a un cambio en PLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC que tiene tendencia a PLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente "PLP parcialmente normalizada" o "PLP parcialmente normal" es, por ejemplo, ± alrededor de 25 %, ± alrededor de 35 %, ± alrededor de 45 %, ± alrededor de 55 %, ± alrededor de 65 %, o ± alrededor de 75 % de la PLP medida de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la PLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que

tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es la disminución de la PLP anómala donde la PLP anómala es mayor que la PLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la PLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un aumento de la PLP anómala donde la PLP anómala es menor que la PLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de PLP en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de PLP errática (por ejemplo, fluctuante, que aumenta o disminuye aleatoriamente) a normal (por ejemplo, estable) o PLP parcialmente normal (por ejemplo, menos fluctuante) en comparación con la PLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de PLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de PLP no estabilizante a normal (por ejemplo, estable) o PLP parcialmente normal (por ejemplo, parcialmente estable) en comparación con PLP de un

individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal.

Tal como se usa en la presente, "normalización de depresión a largo plazo (DLP) anómala" hace referencia a un cambio en la DLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC a un nivel de DLP que es sustancialmente el mismo que la DLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 90 % a alrededor de 110 % de la DLP en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 80 % a alrededor de 120 % de la DLP en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En aun otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 70 % a alrededor de 130 % de la DLP en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, "normalización parcial de la DLP anómala" hace referencia a un cambio en la DLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que

tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC que tiene tendencia a la DLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente "DLP parcialmente normalizada" o "DLP parcialmente normal" es, por ejemplo, ± alrededor de 25 %, ± alrededor de 35 %, ± alrededor de 45 %, ± alrededor de 55 %, ± alrededor de 65 %, o ± alrededor de 75 % de la DLP medida de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la DLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al síndrome del X frágil es la disminución de la DLP anómala donde la DLP anómala es mayor que la DLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la DLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un aumento de la DLP anómala donde la DLP anómala es menor que la DLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la DLP en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está

predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una DLP errática (por ejemplo, fluctuante, que aumenta o disminuye aleatoriamente) a una DLP normal (por ejemplo, estable) o una DLP parcialmente normal (por ejemplo, menos fluctuante) en comparación con la DLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la DLP anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una DLP no estabilizante a una DLP normal (por ejemplo, estable) o una DLP parcialmente normal (por ejemplo, parcialmente estable) en comparación con la DLP de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal.

Tal como se usa en la presente, "normalización de la regulación sensoriomotora anómala" hace referencia a un cambio en la regulación sensoriomotora anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC a un nivel de regulación sensoriomotora que es sustancialmente el mismo que la regulación sensoriomotora de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, sustancialmente el

mismo significa, por ejemplo, alrededor de 90 % a alrededor de 110 % de la regulación sensoriomotora en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 80 % a alrededor de 120 % de la regulación sensoriomotora en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En aun otras modalidades, sustancialmente el mismo significa, por ejemplo, alrededor de 70% a alrededor de 130% de la regulación sensoriomotora en un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente, "normalización parcial de la regulación sensoriomotora anómala" hace referencia a un cambio en la regulación sensoriomotora anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC que tiene tendencia a la regulación sensoriomotora de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. Tal como se usa en la presente "regulación sensoriomotora parcialmente normalizada" o "regulación sensoriomotora parcialmente normal" es, por ejemplo, ± alrededor de 25 %, ± alrededor de 35 %, ± alrededor de 45 %, ± alrededor de 55 %, ± alrededor de 65 %, o ± alrededor de 75

% de la regulación sensoriomotora medida de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la regulación sensoriomotora anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al síndrome del X frágil es la disminución de la regulación sensoriomotora anómala donde la regulación sensoriomotora anómala es mayor que la regulación sensoriomotora de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la regulación sensoriomotora anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un aumento de la regulación sensoriomotora anómala donde la regulación sensoriomotora anómala es menor que la regulación sensoriomotora de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la regulación sensoriomotora en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una regulación sensoriomotora errática (por ejemplo, fluctuante, que aumenta o disminuye aleatoriamente) a una regulación sensoriomotora normal (por

ejemplo, estable) o una regulación sensoriomotora parcialmente normal (por ejemplo, menos fluctuante) en comparación con la regulación sensoriomotora de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal. En algunas modalidades, la normalización o normalización parcial de la regulación sensoriomotora anómala en un individuo que padece, se sospecha que tiene, o está predispuesto al trastorno del SNC es un cambio de una regulación sensoriomotora no estabilizante a una regulación sensoriomotora normal (por ejemplo, estable) o una regulación sensoriomotora parcialmente normal (por ejemplo, parcialmente estable) en comparación con la regulación sensoriomotora de un individuo normal o a la que se predijo a partir de un modelo animal para un individuo normal.

Tal como se usa en la presente, "expresión" de una secuencia de ácido nucleico se refiere a uno o más de los siguientes eventos: (1) producción de una plantilla de ARN a partir de una secuencia de ADN (por ejemplo, mediante transcripción); (2) procesamiento de una transcripción de ARN (por ejemplo, mediante empalme, edición, formación del casquete 5' y/o formación del extremo 3'); (3) traducción de un ARN en un

polipéptido o proteína; (4) modificación post-traduccional de un polipéptido o proteína.

Tal como se usa en la presente, el término "polipéptido de PAK" o "proteína PAK" o "PAK" se refiere a una proteína que pertenece a la familia de proteínas serina/treonina cinasas activadas por p21. Estas incluyen isoformas de mamíferos de PAK, por ejemplo, las proteínas PAK del Grupo I (a veces denominadas proteínas PAK del Grupo A), incluyendo PAK1, PAK2, PAK3, así como también las proteínas PAK del Grupo II (a veces denominadas proteínas PAK del Grupo B), incluyendo PAK4, PAK5, y/o PAK6. También se incluyen como polipéptidos de PAK o proteínas PAK las isoformas eucariotas inferiores, tal como la levadura Ste20 (Leberter et ál., 1992, EMBO J., 11:4805; incorporado a la presente mediante esta referencia) y/o las cinasas de cadena pesada de miosina I de cabeza única de Dictyostelium (Wu et ál., 1996, J. Biol. Chem., 271:31787; incorporada a la presente mediante esta referencia). Los ejemplos representativos de secuencias de aminoácidos de PAK incluyen, de modo no taxativo, PAK1 humana (número de acceso en GenBank AAA65441), PAK2 humana (número de acceso en GenBank AAA65442), PAK3 humana (número de acceso en GenBank AAC36097), PAK 4 humana (números de acceso en GenBank NP_005875 y CAA09820), PAK5 humana (números de acceso en

GenBank CAC18720 y BAA94194), PAK6 humana (números de acceso en GenBank NP_064553 y AAF82800), PAK7 humana (número de acceso en GenBank Q9P286), PAK de C. elegans (número de acceso en GenBank BAA11844), PAK de D. melanogaster (número de acceso en GenBank AAC47094), y PAK1 de rata (número de acceso en GenBank AAB95646). En algunas modalidades, un polipéptido de PAK comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70% a 100% idéntica, por ejemplo, al menos 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 90%, 91%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o cualquier porcentaje de alrededor de 70 % a alrededor de 100% idéntica a las secuencias con números de acceso en GenBank AAA65441, AAA65442, AAC36097, NP_005875, CAA09820, CAC18720, BAA94194, NP_064553, AAF82800, Q9P286, BAA11844, AAC47094, y/o AAB95646. En algunas modalidades, un polipéptido de PAK del Grupo I comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 70% a 100% idéntica, por ejemplo, al menos 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 90%, 91%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o cualquier porcentaje de alrededor de 70% a alrededor de 100% idéntica a las secuencias con números de acceso en GenBank AAA65441, AAA65442, y/o AAC36097.

Los ejemplos representativos de genes de PAK que codifican proteínas PAK incluyen, de modo no taxativo, PAK1 humana (número de acceso en GenBank U24152), PAK2 humana (número de

acceso en GenBank U24153), PAK3 humana (número de acceso en GenBank AF068864), PAK4 humana (número de acceso en GenBank AJ011855), PAK5 humana (número de acceso en GenBank AB040812), y PAK6 humana (número de acceso en GenBank AF276893). En algunas modalidades, un gen de PAK comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos 70% a 100% idéntica, por ejemplo, al menos 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 90%, 91%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o cualquier otro porcentaje desde alrededor de 70% a alrededor de 100% idéntica a las secuencias con los números de acceso en GenBank U24152, U24153, AF068864, AJ011855, AB040812, y/o AF276893. En algunas modalidades, un gen de PAK del Grupo I comprende una secuencia de nucleótidos que es al menos 70% a 100% idéntica, por ejemplo, al menos 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 90%, 91%, 92%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o cualquier otro porcentaje desde alrededor de 70% a alrededor de 100% idéntica a las secuencias con los números de acceso en GenBank U24152, U24153 y/o AF068864.

Para determinar el porcentaje de homología de dos secuencias de aminoácido o dos secuencias de ácido nucleico, las secuencias se alinean a los efectos de realizar una comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir espacios en la secuencia de una primera secuencia de

aminoácido o de ácido nucleico para el alineamiento óptimo con una segunda secuencia de aminoácido o de ácido nucleico). Luego se comparan los residuos de aminoácido o nucleótidos en las posiciones de aminoácido o en las de nucleótidos correspondientes. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo residuo de aminoácido o nucleótido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de homología entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % identidad= # de posiciones idénticas/# total de posiciones (por ejemplo, posiciones superpuestas) x 100). En una modalidad, las dos secuencias tienen la misma longitud.

Para determinar el porcentaje de homología entre dos secuencias, se usa el algoritmo de Karlin y Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, según modificación en Karlin y Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877. Dicho algoritmo se incorpora en los programas NBLAST y XBLAST de Altschul, et ál. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410. Las búsquedas de nucleótidos BLAST se realizan con el programa NBLAST, valor=100, longitud de palabra=12 para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a las

moléculas de ácidos nucleicos descritas o divulgadas en la presente. Las búsquedas de las proteínas BLAST se realizan con el progama XBLAST, valor=50, longitud de palabra=3. Para obtener alineaciones abiertas con propósitos de comparación, se utiliza Gapped BLAST, tal como se describe en Altschul et ál. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se utilizan los parámetros por defecto de los programas respectivos (por ej., XBLAST y BLAST). Véase el sitio web del National Center for Biotechnology Information para más detalles (en la página web ncbi.nlm.nih.gov). Las proteínas adecuadas para usar en los métodos descritos en la presente también incluyen proteínas que tienen entre 1 y 15 cambios de aminoácidos, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 sustituciones, eliminaciones o adiciones de aminoácidos en comparación con la secuencia de aminoácidos de cualquier inhibidor de proteína PAK descrito en la presente. En otras modalidades, la secuencia de aminoácidos alterada es al menos 75% idéntica, por ejemplo, 77%, 80%, 82%, 85%, 88%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99%, o 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquier inhibidor de proteína PAK descrito en la presente. Dichas proteínas de variante de secuencia son adecuadas para los métodos descritos en la presente siempre que la secuencia de aminoácidos alterada retenga actividad

biológica suficiente para que sea funcional en las composiciones y métodos descritos en la presente. Cuando se realizan sustituciones de aminoácidos, las sustituciones deben ser sustituciones de aminoácidos conservadoras. Entre los aminoácidos comunes, por ejemplo, una "sustitución de aminoácido conservadora" se ilustra mediante una sustitución entre aminoácidos dentro de cada uno de los siguientes grupos: (1) glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina, (2) fenilalanina, tirosina, y triptófano, (3) serina y treonina, (4) aspartato y glutamato, (5) glutamina y asparagina, y (6) lisina, arginina e histidina. La tabla BLOSUM62 es una matriz de sustituciones de aminoácidos derivada de alrededor de 2.000 alineamientos locales múltiples de segmentos de secuencias de proteínas, que representan regiones altamente conservadas de más de 500 grupos de proteínas relacionadas (Henikoff *et ál* (1992), *Proc. Natl Acad. Sci. USA,* 89:10915-10919). Por consiguiente, se usan las frecuencias de sustitución de BLOSUM62 para definir sustituciones conservadoras de aminoácidos que se pueden introducir en las secuencias de aminoácidos descritas o descritas en la presente. Aunque es posible diseñar sustituciones de aminoácidos basadas únicamente en propiedades químicas (como se indicó anteriormente), la frase "sustitución conservadora de aminoácidos" preferentemente se

refiere a una sustitución representada por un valor de BLOSUM62 mayor que -1. Por ejemplo, una sustitución de aminoácido es conservadora si la sustitución se caracteriza por un valor BLOSUM62 de 0, 1, 2 o 3. De acuerdo con este sistema, las sustituciones conservadoras de aminoácidos preferidas se caracterizan por un valor de BLOSUM62 de al menos 1 (por ejemplo, 1, 2 o 3), mientras que las sustituciones conservadoras de aminoácidos más preferidas se caracterizan por un valor de BLOSUM62 de al menos 2 (por ejemplo, 2 o 3).

Tal como se usa en la presente, el término "actividad de PAK", a menos que se especifique lo contrario, incluye de modo no taxativo, al menos una de interacciones proteína-proteína de PAK, actividad fosfotransferasa de PAK (intermolecular o intermolecular), traslocación, etc., de una o más isoformas de PAK.

Tal como se usa en la presente, un "inhibidor de PAK" hace referencia a cualquier molécula, compuesto o composición que directa o indirectamente disminuye la actividad de PAK. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK inhiben, disminuyen y/o eliminan el nivel de un ARNm y/o proteína PAK o la semivida del ARNm y/o proteína PAK, dichos inhibidores

se denominan “agentes de depuración”. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK es un antagonista de PAK que inhibe, disminuye y/o elimina una actividad de PAK. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK también interrumpe, inhibe o elimina la interacción entre PAK y sus asociados de unión naturales (por ejemplo, un sustrato para una cinasa PAK, una proteína Rac, una proteína cdc42, cinasa LIM) o una proteína que es un asociado de unión de PAK en una afección patológica, tal como se midió usando métodos estándar. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK del Grupo I, por ejemplo, uno o más polipéptidos de PAK del Grupo I, por ejemplo, PAK1, PAK2, y/o PAK3. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK1. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK2. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK3. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor mixto de PAK1/PAK3. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK inhibe las tres isoformas de PAK del Grupo I (PAK1, PAK2 y PAK3) con potencia igual o similar. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK del Grupo II que inhibe uno o más polipéptidos de PAK del Grupo II, por ejemplo, PAK4, PAK5 y/o PAK6. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK4. En algunas modalidades, el inhibidor de

PAK es un inhibidor de PAK5. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK6. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK7. Tal como se usa en la presente, un polipéptido de PAK5 es sustancialmente homólogo a un polipéptido de PAK7.

En algunas modalidades, los inhibidores de PAK reducen, eliminan, y/o retiran la unión entre PAK y al menos uno de sus asociados de unión naturales (por ej., Cdc42 o Rac). En algunos casos, la unión entre PAK y al menos uno de sus asociados de unión naturales es más fuerte en ausencia de un inhibidor de PAK (en por ej., 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30% o 20%) que en presencia de un inhibidor de PAK. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK evitan, reducen o eliminan la unión entre PAK y una proteína que se acumula o forma agregados de forma anómala en células o tejido en estado de enfermedad. En algunos casos, la unión entre PAK y al menos una de las proteínas que se acumulan o forman agregados en una célula o tejido es más fuerte en ausencia de un inhibidor de PAK (en por ej., 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30% o 20%) que en presencia de un inhibidor.

Un “individuo” o un “individuo” tal como se usa en la presente, es un mamífero. En algunas modalidades, un

individuo es un animal, por ejemplo, una rata, un ratón, un perro o un mono. En algunas modalidades, un individuo es un paciente humano. En algunas modalidades un "individuo" o un "individuo" es un ser humano. En algunas modalidades, un individuo padece del trastorno del SNC o se sospecha que padece del trastorno del SNC o está predispuesto al trastorno del SNC.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de PAK se "administra de manera periférica" o se "administra periféricamente". Tal como se usa en la presente, estos términos se refieren a cualquier forma de administración de un agente, por ejemplo, un agente terapéutico, a un individuo que no sea administración directa al SNC, es decir, que pone al agente en contacto con el lado no cerebral de la barrera hematoencefálica. "Administración periférica" tal como se usa en la presente, incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, por inhalación, transbucal, intranasal, rectal, oral, parenteral, sublingual o transnasal. En algunas modalidades, se administra un inhibidor de PAK mediante vía intracerebral.

Los términos "cáncer recidivante" o "recidiva" se utilizan de

forma intercambiable e la presente para hacer referencia a un cáncer que aparece nuevamente luego de un período de tiempo luego del tratamiento durante el cual ya no se lo pudo detectar. El cáncer puede volver en el mismo lugar como el tumor original o puede extenderse a otra parte del cuerpo.

El término “cáncer resistente al tratamiento” como se utiliza en la presente hace referencia a un cáncer para el cual la cirugía no es efectiva, que inicialmente no responde a la quimioterapia, inmunoterapia, terapia con anticuerpos o terapia de radiación, o que con el tiempo deja de responder a estas.

Los términos "polipéptido" y "proteína" se utilizan de manera intercambiable en la presente para hacer referencia a un polímero de residuos de aminoácidos. Es decir, una descripción dirigida a un polipéptido se aplica de la misma forma a una descripción de una proteína y vice versa. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos de origen natural así como también a polímeros de aminoácidos en los que uno o más residuos de aminoácidos es un aminoácido de origen no natural, por ejemplo, un análogo de aminoácido. Tal como se usa en la presente, los términos comprenden las cadenas de aminoácidos de cualquier longitud, incluyendo

proteínas de longitud completa (es decir, antígenos), donde los residuos de aminoácidos están unidos mediante enlaces peptídicos covalentes.

El término "aminoácido" se refiere a aminoácidos de origen natural y de origen no natural, así como también análogos de aminoácidos y miméticos de aminoácidos que funcionan de manera similar a los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos codificados de forman natural son los 20 aminoácidos comunes (alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, áciso glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, y valina) y pirolisina y selenocisteína. Análogos de aminoácidos se refiere a compuestos que tienen la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural, es decir, un carbono α que está unido a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo R, tal como homoserina, norleucina, sulfóxido de metionina, sulfonio metílico de metionina. Dichos análogos tienen grupos R modificados (tal como norleucina) o esqueletos peptídicos modificados, pero conservan la misma estructura química básica que el aminoácido de origen natural.

Se hace referencia a los aminoácidos en la presente ya sea por sus símbolos de tres letras comúnmente conocidos o por sus símbolos de una letra recomendado por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica (*Biochemical Nomenclature Commission*) IUPAC-IUB. De manera similar, se hace referencia a los nucleótidos por sus códigos de letras individuales comúnmente aceptados.

El término "ácido nucleico" se refiere a desoxirribonucleótidos, desoxirribonucleósidos, ribonucleósidos, o ribonucleótidos y polímeros de estos ya sea en forma de cadena simple o doble. A menos que se restrinja de manera específica, el término abarca los ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que poseen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia y que se metabolizan se manera similar a los nucleótido de origen natural. A menos que se restrinja de manera específica de otra forma, el término también se refiere a análogos de oligonucleótidos incluyendo APN (ácido peptidonucleico), análogos de ADN utilizados en tecnología antisentido (fosforotioatos, fosforamidatos y similares). A menos que se indique lo contrario, una secuencia de ácidos nucleicos particular también comprende de

manera implícita las variantes modificadas de manera conservadora de esta (incluyendo de modo no taxativo, sustituciones de codones redundantes) y secuencias complementarias así como también la secuencia indicada de manera explícita. Específicamente, las sustituciones de codones redundantes pueden lograrse mediante la generación de secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) se sustituye con residuos de base mixta y/o desoxinosina (Batzer et ál., Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsuka et ál., J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); y Cassol et ál. (1992); Rossolini et ál., Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994)).

Los términos "aislado" y "purificado" se refieren a un material que se retira sustancial o esencialmente de o se concentra en su ambiente natural. Por ejemplo, un ácido nucleico aislado es uno que se separa de los ácidos nucleicos que normalmente lo flanquean u otros ácidos nucleicos o componentes (proteínas, lípidos, etc.) en una muestra. En otro ejemplo, se purifica un polipéptido si se retira sustancialmente de o se concentra en su ambiente natural. Los métodos de purificación y aislamiento de ácidos nucleicos y proteínas son metodologías documentadas.

El término “anticuerpo” describe una inmunoglobulina, ya sea natural o producida sintéticamente, ya sea en parte o en su totalidad. El término también abarca todo polipéptido o proteína que tenga un dominio de unión que sea un dominio de unión a antígeno o que sea homólogo a este. Los anticuerpos injertados en CDR también se contemplan dentro de este término.

El término anticuerpo tal como se utiliza en la presente pueden entenderse como uno o más fragmentos de un anticuerpo que retiene la habilidad de unirse específicamente a un antígeno, (ver en general Holliger *et ál.*, Nature Biotech. 23 (9) 1126-1129 (2005)). Los ejemplos no taxativos de tales anticuerpos incluyen (i) un fragmento de Fab, un fragmento monovalente que consta de los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento de F(ab')2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos de Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento de Fd que consta de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento de Fv que consta de los dominios VL y VH de un brazo individual de un anticuerpo, (v) un fragmento de dAb (Ward *et ál.*, (1989) Nature 341:544 546), que consta de un dominio VH; y (vi) una región de determinación de complementariedad aislada (CDR).

Adicionalmente, si bien los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH están codificados por genes separados, se pueden unir opcionalmente usando métodos recombinantes mediante un enlace sintético que permite convertirlos en una única cadena de proteínas en donde las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena simple (scFv); ver por ej., Bird et ál. (1988) Science 242:423 426; y Huston *et ál*. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 85:5879 5883; y Osbourn *et ál*. (1998) Nat. Biotechnol. 16:778). También se pretende que dichos anticuerpos de cadena simple queden comprendidos dentro del término anticuerpo. Toda secuencia VH y VL del scFv específico se encuentra opcionalmente unido a un ADNc humano de inmunoglobulina con región constante o secuencias genómicas, para generar la expresión de vectores que codifican moléculas IgG completas u otros isotipos. VH y VL también se utilizan opcionalmente en la generación de Fab, Fv u otros fragmentos de inmunoglobulinas, con el uso de química de tecnología de ADN recombinante o química de proteínas. Otras formas de anticuerpos de cadena simple, tales como los diacuerpos, también están comprendidas.

Los restos "F(ab')2" y "Fab'" se producen opcionalmente mediante el tratamiento de la inmunoglobulina (anticuerpo

monoclonal) con una proteasa tal como la pepsina y la papaína, e incluye un fragmento de anticuerpo generado por la digestión de la inmunoglobulina cerca de los enlaces disulfuro que existen entre las regiones bisagra en cada una de las dos cadenas H. Por ejemplo, la papaína escinde los IgG anteriores de los enlaces disulfuro que existen entre las regiones bisagra en cada una de las dos cadenas H para generar dos fragmentos de anticuerpos homólogos en que una cadena L compuesta por VL (región variable de la cadena L) y CL (región constante de la cadena L), y un fragmento de cadena H compuesto de VH (región variable de la cadena H) y CHγ1 (región γ1 en la región constante de la cadena H) se encuentren unidos en sus regiones terminales C mediante un enlace disulfuro. Cada uno de estos fragmentos de anticuerpos homólogos se llaman Fab'. La pepsina también escinde los IgG posteriores de los enlaces disulfuro que existen entre las regiones bisagra en cada una de las dos cadenas H para generar un fragmento de anticuerpo ligeramente más grande que el fragmento en que se conectan los dos Fab' antemencionados en la región bisagra. Este fragmento de anticuerpo se llama F(ab')2.

El fragmento Fab también contiene el dominio constante de la cadena ligera y el primer dominio constante (CH1) de la

cadena pesada. Los fragmentos Fab' difieren de los fragmentos Fab por la adición de unos pocos residuos en el extremo carboxilo del dominio de cadena pesada CH1 que incluye una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Fab'-SH es la designación que se utiliza en la presente para el Fab' en el que el o los residuo/s de cisteína de los dominios constantes portan al menos un grupo tiol libre. Los fragmentos de anticuerpo F(ab')2 se produjeron originalmente como pares de fragmentos Fab' que tenían cisteínas bisagra entre ellos. También se conocen otros acoplamientos químicos de fragmentos de anticuerpo.

Fv es el fragmento de anticuerpo mínimo que contiene un sitio completo de reconocimiento de antígeno y de unión al antígeno. Esta región consiste en un dímero de un dominio variable de cadena pesada y uno de cadena ligera en asociación fuerte, no covalente. Es en esta configuración que las tres regiones hipervariables de cada dominio variable interactúan para definir un sitio de unión a antígeno en la superficie de dímero VH-VL. Colectivamente, las seis regiones hipervariables confieren especificidad de unión a antígeno al anticuerpo. Sin embargo, aun un dominio variable sencillo (o la mitad de un Fv que comprende solo tres regiones hipervariables específicas de un antígeno) tiene la capacidad

de reconocer y unir antígenos, pese a que a una afinidad menor que todo el sitio de unión.

Los fragmentos de anticuerpo de "cadena sencilla Fv" o "scFv" comprenden un dominio VH, uno VL o ambos dominios VH y VL del anticuerpo, donde ambos dominios están presentes en una cadena sencilla de polipéptidos. En algunas modalidades, el polipéptido Fv también comprende adicionalmente un enlace de polipéptido entre los dominios VH y VL que permite que el sFv forme la estructura deseada para la unión al antígeno. Para ver un análisis del sFv véase Plückthun en The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, tomo 113, Rosenburg y Moore eds. Springer-Verlag, Nueva York, págs. 269 315 (1994).

Un anticuerpo "quimérico" incluye un anticuerpo derivado de una combinación de diferentes mamíferos. El mamífero es, por ejemplo, un conejo, un ratón, una rata, una cabra o un ser humano. La combinación de diferentes mamíferos incluye combinaciones de fragmentos de fuentes humanas y murinas.

En algunas modalidades, un anticuerpo descrito en la presente es un anticuerpo monoclonal (MAb), normalmente un anticuerpo quimérico humano/murino derivado de la humanización de un anticuerpo monoclonal de ratón. Tales anticuerpos se obtienen d

e, por ejemplo, ratones transgénicos que fueron "modificados genéticamente" para producir anticuerpos humanos específicos en respuesta a una exposición antigénica. En esta técnica, los elementos del locus de la cadena pesada y ligera humana se introducen en las cepas de ratones derivados de líneas de células madre embrionarias que contienen interrupciones dirigidas del loci de cadena pesada y ligera endógena. En algunas modalidades, los ratones transgénicos sintetizan anticuerpos humanos específicos para antígenos humanos, y los ratones pueden utilizarse para producir hibridomas humanos que secretan anticuerpos.

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo mencionado está sustituido con uno o más grupos adicionales. En determinadas modalidades, el uno o más grupos adicionales se seleccionan independiente e individualmente de amida, éster, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, éster, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halógeno, alcoilo, alcoiloxo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, fluoroalquilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, amido.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. La referencia a un grupo alquilo incluye "alquilo saturado" y/o "alquilo insaturado". El grupo alquilo, ya sea saturado o insaturado, incluye grupos de cadena ramificada, lineal o cíclicos. Únicamente a modo de ejemplo, alquilo incluye metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo y hexilo. En algunas modalidades, los grupos alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares. Un "alquilo inferior" es un alquilo C_1-C_6. Un grupo "heteroalquilo" sustituye cualquiera de los carbonos del grupo alquilo con un heteroátomo que tiene el número adecuado de átomos de hidrógeno unidos (por ejemplo, un grupo CH_2 a un grupo NH o un grupo O).

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alqui)O-, donde alquilo es tal como se define en la presente.

El término "alquilamina" se refiere al grupo $-N(\text{alquilo})_xH_y$, donde alquilo es tal como se define en la presente y x e y se seleccionan del grupo x=1, y=1 y x=2, y=0. Cuando x=2, los

grupos alquilo, junto con el nitrógeno al que están unidos, opcionalmente forman un sistema de anillo cíclico.

Una "amida" es un grupo químico con la fórmula -C(=O)NRR', donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono de anillo) y heteroalicíclico (unido a través de un carbono de anillo); o donde R y R' junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heteroalicíclico.

"Amido" se refiere a RC(=O)NR'-, donde R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico.

El término "éster" se refiere a un grupo químico con la fórmula –C(=O)OR, donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico.

"Alcoiloxi" se refiere a un grupo RC(=O)O-, donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico.

“Alcoilo” se refiere a un grupo RC(=O)-, donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -CN.

Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

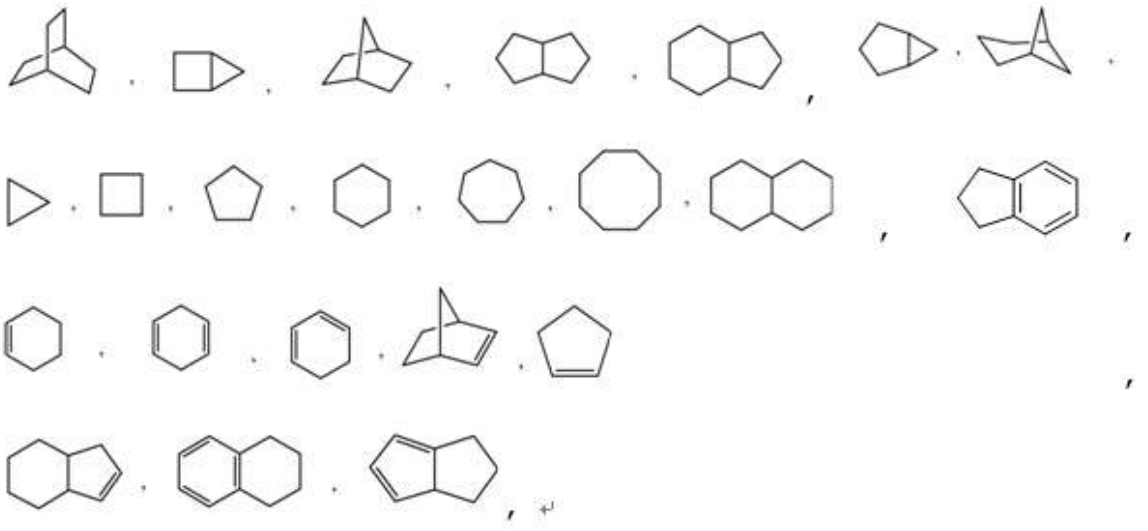
Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo -SNC.

Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.

Tal como se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos arilo descritos en la presente incluyen anillos que tienen cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, de modo no taxativo, fenilo y naftalenilo.

El término “cicloalquilo” se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico, donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueletales)

es un átomo de carbono. En varias modalidades, los cicloalquilos están saturados o parcialmente insaturados. En algunas modalidades, los cicloalquilos están fusionados con un anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos del anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, de modo no taxativo, los siguientes restos:



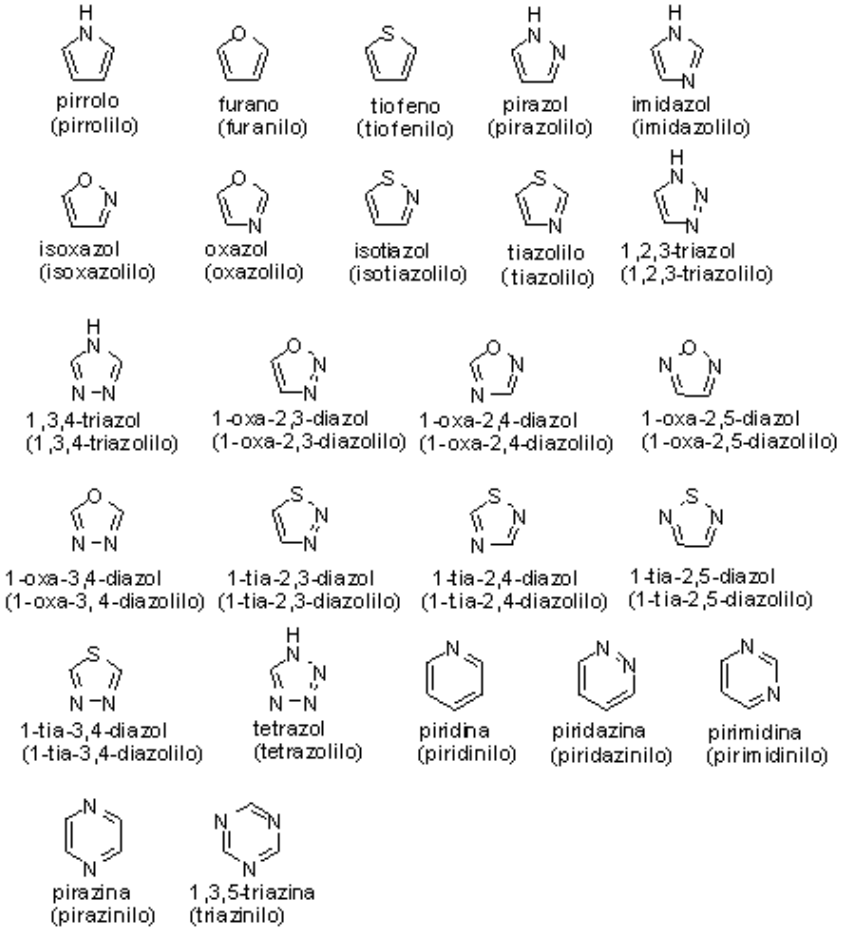
y similares. Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos dicílclicos incluyen, de modo no taxativo, tetrahidronaftilo, indanilo, tetrahidropentaleno o similares. Los cicloalquilos policíclicos incluyen adamantano, norbornano o similares. El término cicloalquilo incluye grupos "carbociclilo no aromático insaturado" o "carbociclilo insaturado no

aromático" que hacen referencia a un carbociclo no aromático, tal como se define en la presente, que contiene al menos un enlace doble de carbono carbono o un enlace triple de carbono carbono.

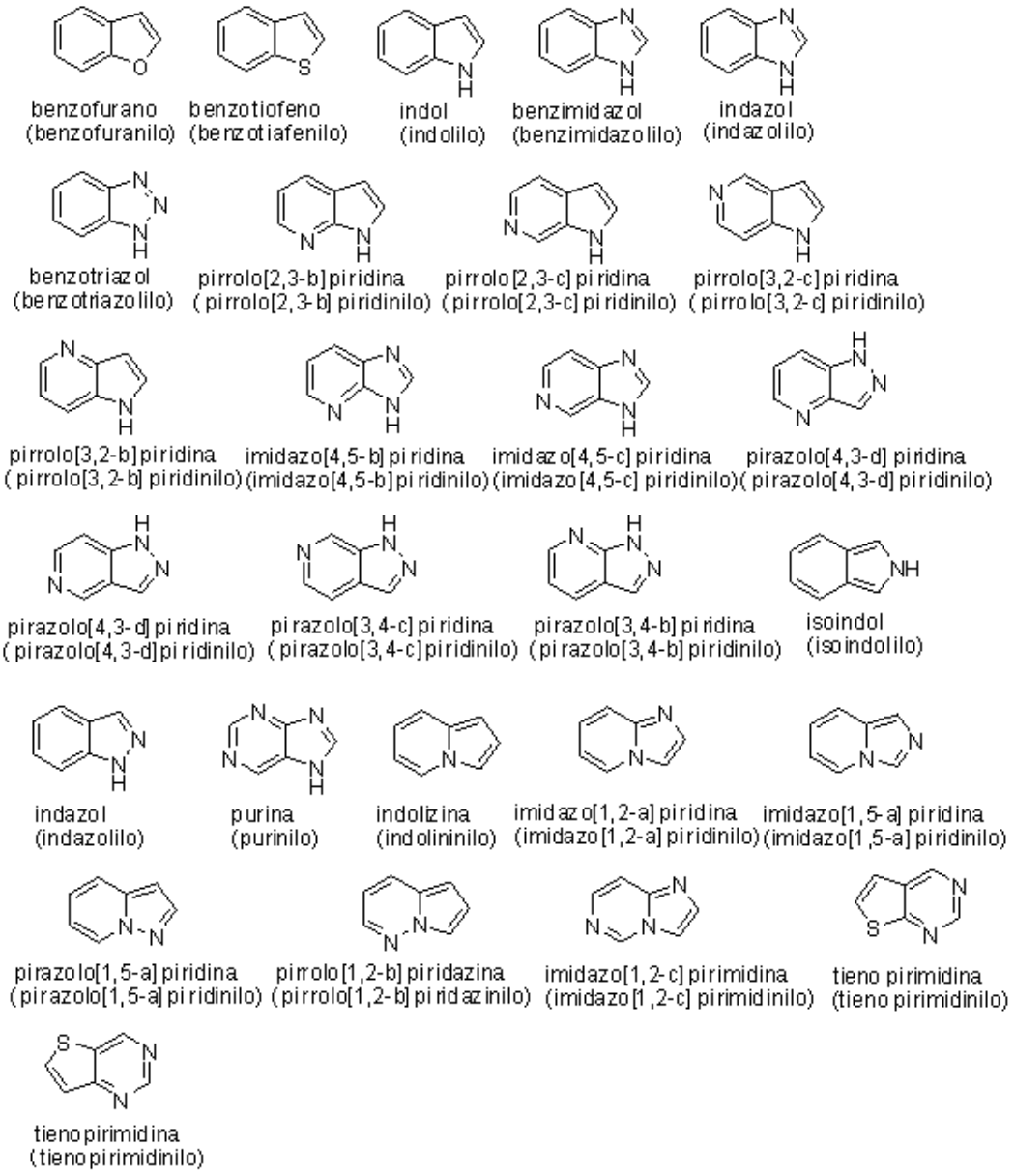
El término "heterociclo" se refiere a los grupos heteroaromáticos y heteroalicíclicos que contienen uno a cuatro heteroátomos del anillo cada uno seleccioando de O, S y N. En determinados casos, cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen 3 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos fusionados con benzo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridinilo (derivado de aziridina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidinilo (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo,

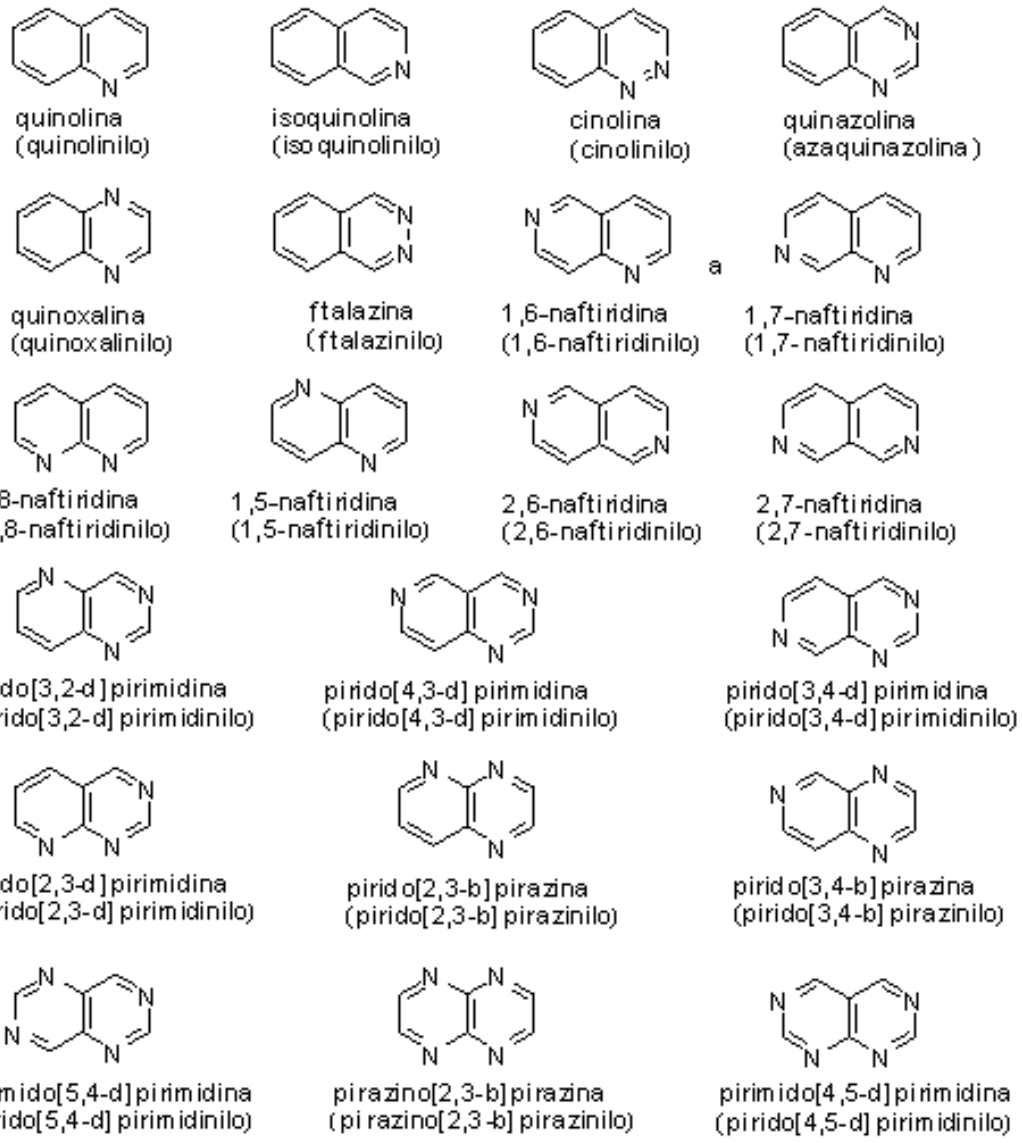
dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicico[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo.

Los términos "heteroarilo" o, de manera alternativa, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos del anillo que se seleccionan de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene *N* se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos esqueletales del anillo es un átomo de nitrógeno. En determinadas modalidades, los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, los grupos heteroarilo son monocíclicos o policíclicos. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, de modo no taxativo:



Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, de modo no taxativo:

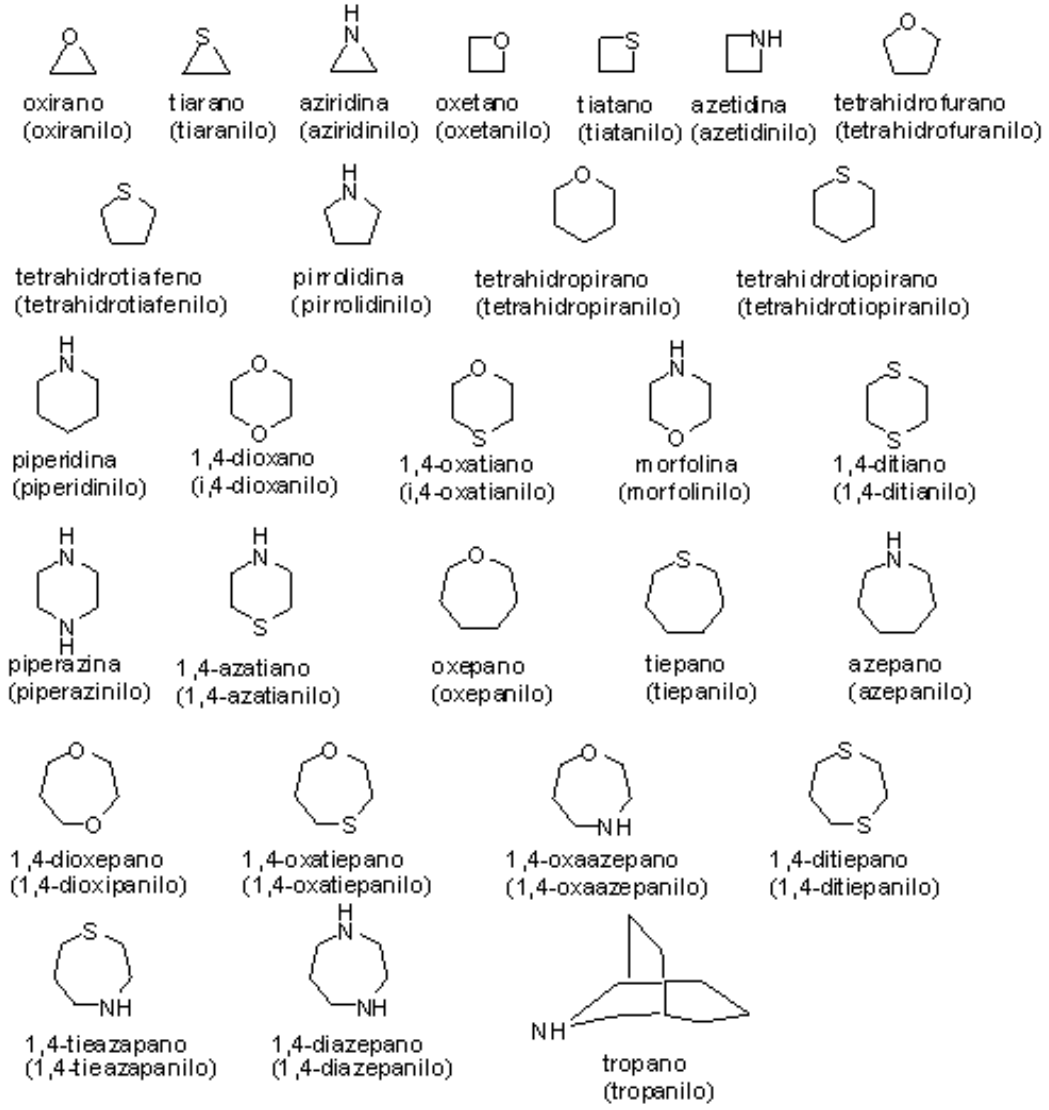




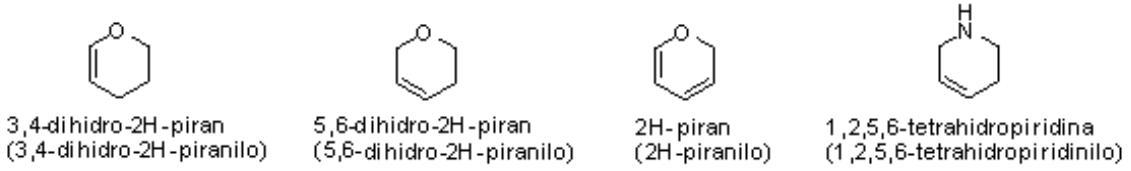
o similares.

Un grupo "heteroalicíclico" o grupo "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, donde al menos un átomo del anillo esqueletal es un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, los

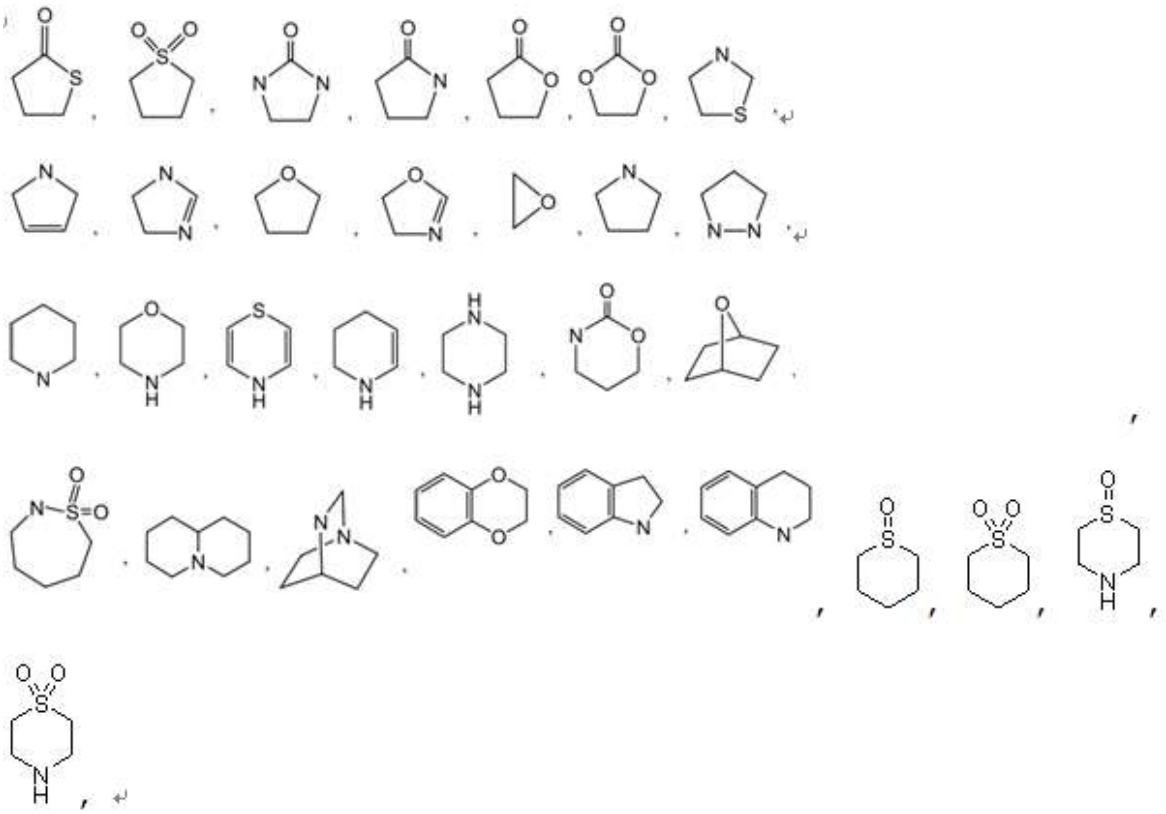
radicales están fusionados con un arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo saturados incluyen



Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo parcialmente insaturados incluyen



Otros ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:



o similares.

El término heteroalicíclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluyendo de modo no taxativo, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos.

El término "halo" o de manera alternativa "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los términos “haloalquilo” y “haloalcoxi” incluyen estructuras alquilo y alcoxi que están sustituidas con uno o más halógenos. En modalidades, cuando se incluye más de un halógeno en el grupo, los halógenos son iguales o diferentes. Los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los cuales el halo es flúor.

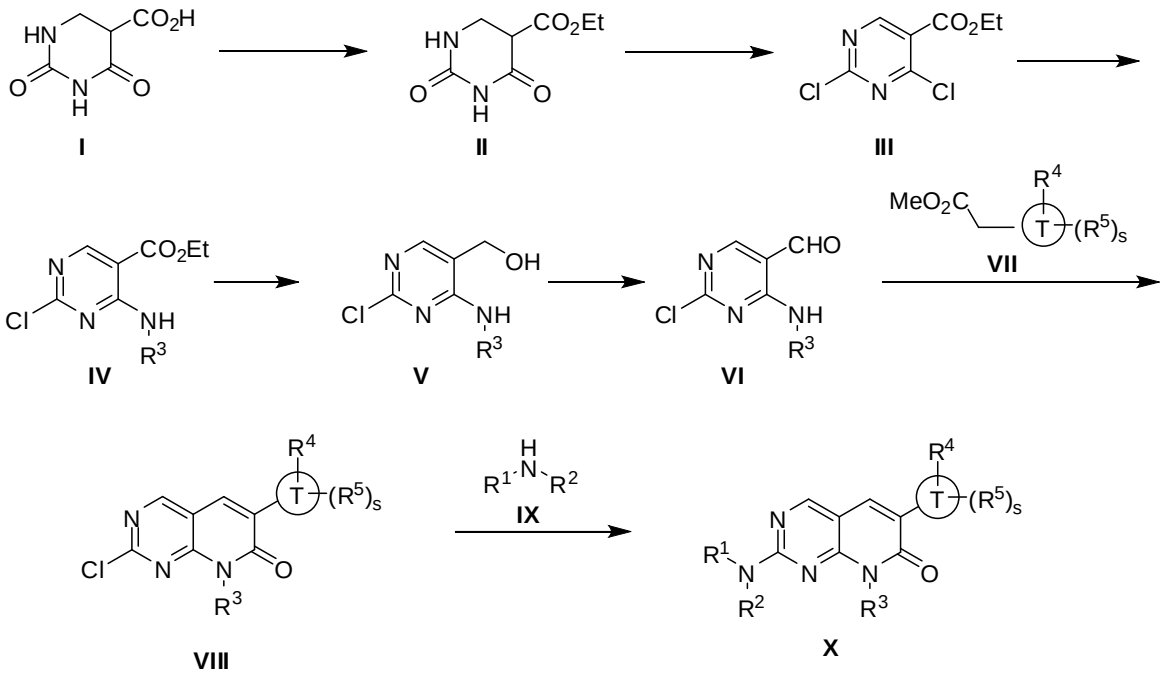
El término “heteroalquilo” incluye radicales alquilo opcionalmente sustituidos que tienen uno o más átomos de cadena esqueletal que se seleccionan de un átomo que no es carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio o combinaciones de estos. Cuando el o los heteroátomos son oxígeno o azufre, el o los heteroátomos se colocan en cualquier posición interior que no sea inmediatamente contigua al átomo de carbono en el extremo de la cadena esqueletal. De lo contrario, el o los heteroátomos se colocan en cualquier posición interior de la cadena esqueletal. Los ejemplos de heteroalquilo incluyen, de modo no taxativo, $-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_3$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH_2-O-$

CH_2-CH_2-$N(CH_3)_2$, -CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-NH_2, -CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$N(CH_3)_2$ y $-Si(CH_3)_3$. En algunas modalidades, hasta dos heteroátomos son consecutivos, tal como, a modo de ejemplo, -CH_2-NH-O-CH_2-CH_3 y $-CH_2$-O-Si-CH_2-CH_3. Cuando el o los heteroátomos son oxígeno o azufre y se colocan inmediatamente contiguos al átomo de carbono en el extremo de la cadena esqueletal, tal como en -CH_2-O-CH_3, -CH_2-CH_2-O-CH_3, -CH_2-CH_2-S-CH_3 y -CH_2-S-CH_3, el grupo no se caracteriza como un heteroalquilo. En vez de eso, dichos grupos se caracterizan como alquilos sustituidos con metoxi o tiometoxi en la presente descripción.

Síntesis de compuestos

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se sintetizan de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 1.

Esquema 1



Generalmente, los compuestos de Fórmula **X** descritos en la presente se sintetizaron por conversión de **I** en su derivado de éster etílico **II**, seguido de formación de dicloropirimidina en **III**. La sustitución de cloro con una amina que contiene formas R^3 del compuesto sustituido **IV**. La reducción en alcohol **V**, seguido de oxidación hasta formar el aldehído, proporciona el sustrato **VI** que se somete a condensación y ciclación intramolecular con el anillo T funcionalizado **VII** para formar **VIII**. Finalmente, el desplazamiento de cloro con el NR^1R^2 apropiado proporciona la molécula diana X.

Enfermedades o trastornos de proliferación celular

En la presente se proporcionan métodos para tratar una o más enfermedades o trastornos caracterizados por la proliferación anormal de células mediante la administración de inhibidores de determinadas cinasas activadas por p21 a individuos que lo necesitan. Tales inhibidores de cinasa son inhibidores de una o más cinasas PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5 o PAK6. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno caracterizados por la proliferación anormal de células es un cáncer. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer maligno. En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido. En algunas modalidades, el tumor sólido es un sarcoma o carcinoma. En algunas modalidades, el cáncer es leucemia o linfoma. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer recurrente. En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer resistente al tratamiento.

El cáncer consiste en un crecimiento anormal de células (normalmente derivado de una única célula). Las células pierden los mecanismos de control y por tanto se expanden continuamente, invaden tejidos contiguos, migran a partes distantes del cuerpo y promueven el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos de los que las células derivan nutrientes.

Tal como se utiliza en la presente, el cáncer puede ser maligno o benigno. El cáncer puede desarrollarse a partir de cualquier tejido dentro del cuerpo. Al crecer y multiplicarse, las células forman una masa de tejido, llamada tumor. El término tumor hace referencia a un crecimiento o masa anormal. Los tumores pueden ser cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos). Los tumores cancerosos pueden invadir los tejidos circundantes y extenderse a todo el cuerpo (metástasis). Los tumores benignos, sin embargo, no invaden tejidos circundantes y no se extienden a todo el cuerpo. El cáncer puede clasificarse en aquellos de la sangre y de los tejidos hematopoyéticos (leucemias y linfomas) y tumores "sólidos". Los tumores "sólidos" pueden ser carcinomas o sarcomas.

En algunas modalidades, el cáncer es una leucemia o linfoma. En algunas modalidades, el cáncer es una leucemia. Las leucemias son cánceres de los glóbulos blancos o de células que se convierten en glóbulos blancos. Los glóbulos blancos se desarrollan a partir de células madre en la médula ósea. Algunas veces el desarrollo falla y se reordenan partes de cromosomas. Los cromosomas anormales resultantes interfieren con el control normal de la división celular, de modo que las células afectadas se multiplican descontroladamente y se

vuelven cancerígenas (malignas), lo que tiene como resultado la leucemia. Las células de la leucemia en última instancia ocupan la médula ósea, remplazando o suprimiendo la función de las células que se convierten en glóbulos blancos normales. Esta interferencia con la función celular normal de la médula ósea puede llevar a una cantidad inadecuada de glóbulos rojos (lo que causa anemia), de glóbulos blancos (lo que aumenta el riesgo de infección) y de plaquetas (lo que aumenta el riesgo de hemorragias). Las células de la leucemia también invaden otros órganos, lo que incluye el hígado, el bazo, los nódulos linfáticos, los testículos y el cerebro. Las leucemias se agrupan en cuatro tipos principales: leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica. Los tipos se definen de acuerdo a qué tan rápido avanzan y el tipo y características de los glóbulos blancos que se vuelven cancerosos. Las leucemias agudas avanzan rápidamente y constan de células inmaduras. Las leucemias crónicas avanzan lentamente y constan de más células maduras. Las leucemias linfocíticas se desarrollan a partir de cambios cancerosos en los linfocitos o en células que normalmente producen linfocitos. Las leucemias mielocíticas (mieloides) se desarrollan a partir de cambios cancerosos en células que normalmente producen neutrófilos, basófilos, eosinófilos y

monocitos. Los tipos adicionales de leucemias incluyen leucemia de células pilosas, leucemia mielomonocítica crónica y leucemia mielomonocítica juvenil.

En algunas modalidades, el cáncer es un linfoma. Los linfomas son cánceres de los linfocitos, que se encuentran en el sistema linfático y en los órganos hematopoyéticos. Los linfomas son cánceres de un tipo específico de glóbulos blancos conocidos como linfocitos. Estas células ayudan a combatir las infecciones. Los linfomas pueden desarrollarse a partir de linfocitos B o T. Los infocitos T son importantes para la regulación del sistema inmune y para combatir infecciones virales. Los linfocitos B producen anticuerpos. Los linfocitos se mueven a todas partes del cuerpo mediante el torrente sanguíneo y una red de canales tubulares a los que se llama vasos linfáticos. Diseminados a lo largo de la red de vasos linfáticos se encuentran los nódulos linfáticos, que alojan grupos de linfocitos. Los linfocitos que se vuelven cancerosos (células del linfoma) pueden permanecer confinados a un único nódulo linfático o pueden extenderse a la médula ósea, el bazo o a casi cualquier otro órgano. Los dos tipos principales de linfoma son el linfoma de Hodgkin, conocido anteriormente como enfermedad de Hodgkin, y el linfoma no Hodgkin. Los linfomas no Hodgkin son más comunes

que los linfomas de Hodgkin. El linfoma de Burkitt y la micosis fungoides son subtipos de linfomas no Hodgkin. El linfoma de Hodgkin se caracteriza por la presencia de las células de Reed-Sternberg. Los linfomas no Hodgkin son todos linfomas que no son linfoma de Hodgkin. Los linfomas no Hodgkin pueden clasificarse adicionalmente como linfomas de crecimiento lento y linfomas de crecimiento rápido. Los linfomas no Hodgkin incluyen, de modo no taxativo, linfoma de linfocitos B grande difuso, linfoma folicular, linfoma de tejido linfoide asociado con mucosa (MALT), linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de las células de manto, linfoma de Burkitt, linfoma mediastínico de células B grandes, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma nodal de zona marginal de células B grandes (NMZL), linfoma esplénico de zona marginal (SMZL), linfoma nodal de zona marginal de células B, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de efusión primaria y granolumatosis linfomatoide.

En algunas modalidades, el cáncer es un tumor sólido. En algunas modalidades, el tumor sólido es un sarcoma o carcinoma. En algunas modalidades, el tumor sólido es un sarcoma. Los sarcomas son cánceres óseos, de cartílago, grasa, músculo, vasos sanguíneos u otro tejido conectivo o de soporte. Los sarcomas incluyen, de modo no taxativo, cáncer

óseo, fibrosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, sarcomas del tejido blando (por ejemplo, ssarcoma de parte blanda alveolar, angiosarcoma, cistosarcoma filoides, dermatofibrosarcoma, tumor desmoide, sarcoma epitelioide, osteosarcoma extraesqueletal, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiosarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, neurofibrosarcoma, rabdomiosarcoma y sarcoma sinovial).

En algunas modalidades, el tumor sólido es un carcinoma. Los carcinomas son cánceres que comienzan en las células epiteliales, que son células que cubren la superficie del cuerpo, producen hormonas y constituyen glándulas. A modo de ejemplo no taxativo, los carcinomas incluyen cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de recto, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de estómago, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer cerebral, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer de útero, cáncer bucal, cáncer de pene, cáncer de testículo, cáncer de esófago, cáncer de piel, cáncer de las trompas de Falopio, cáncer de cabeza y cuello, cáncer estromal gastrointestinal, adenocarcinoma, melanoma

cutáneo o intraocular, cáncer de la región anal, cáncer de intestino delgado, cáncer de sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de las glándulas suprarrenales, cáncer de uretra, cáncer de la pelvis renal, cáncer de uréter, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de utero, cáncer de hipófisis, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, glioma del tronco encefálico y tumores en el eje espinal.

En algunas modalidades, el cáncer es un cáncer de piel.

En algunas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón puede comenzar en las vías respiratorias que se ramifican desde la tráquea para proporcionar a los pulmones (bronquios) o a los pequeños sacos de aire en los pulmones (alvéolos). Los cánceres de pulmón incluyen carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma pulmonar de células pequeñas y mesoteliomia. CPCNP es responsable de aproximadamente 85 a 87 % de los cánceres de pulmón. CPCNP avanza más lentamente que el carcinoma de pulmón de células pequeñas. Sin embargo, para el momento en que aproximadamente se diagnosticó a un 40 % de las personas, el cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo fuera del pecho. Los ejemplos de CPCNP incluyen carcinoma de células

escamosas, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. El carcinoma de células pequeñas, también llamado cáncer de células en avena, causa el 13 a 15 % de los cánceres de pulmón. Es muy agresivo y se extiende rápidamente. Para el momento en que aproximadamente se diagnosticó a la mayoría de las personas, el cáncer hizo metástasis en otras partes del cuerpo. El mesotelioma maligno es un tumor canceroso poco común de la membrana que recubre el interior de los pulmones y la cavidad torácica (pleura) o la membrana que recubre el interior del abdomen (peritoneo) que normalmente se debe a una exposición prolongada a asbestos.

En algunas modalidades, el cáncer es un tumor del SNC. Los tumores del SNC pueden clasificarse como gliomas o no gliomas. En algunas modalidades, el cáncer es no glioma. Los no gliomas incluyen meningiomas, adenomas en la glándula pituitaria, linfomas primarios del SNC y meduloblastomas.

En algunas modalides, el cáncer es cáncer cerebral. En algunas modalidades, el cáncer cerebral es un glioblastoma.

En algunos casos, el cáncer es un glioma. Los ejemplos de gliomas incluyen astrocitomas, oligodendrogliomas (o mezclas de elementos de oligodendrogliomas y astocitomas) y

ependimomas. En algunas modalidades, el cáncer es un astrocitoma. Los astrocitomas incluyen, de modo no taxativo, astrocitomas de grado bajo, astrocitomas anaplásicos, glioblastoma multiforme, astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomórfico y astrocitoma de células gigantes subependimarias. El glioblastoma multiforme es el más común y menos maligno de los tumores cerebrales primarios. Si bien este tumor puede aparecer en todos los grupos etarios, inclusive los niños, el promedio de edad en que se diagnostica es 55 años. La aparición de los síntomas frecuentemente ocurre de forma abrupta y se relaciona más comúnmente con los síntomas neurológicos focales y efectos de la masa. Las convulsiones también son relativamente normales. El primer síntoma puede ser hemorragia intercraneal en menos de un 3 % de los pacientes. Normalmente, la duración de los síntomas antes del diagnóstico es poca, variando de unos pocos días a unas pocas semanas.

En algunas modalidades, el cáncer es un oligodendroglioma. Los oligodendrogliomas incluyen oligodendrogliomas de bajo grado (o oligoastrocitomas) y oligodendriogliomas anaplásicos.

En algunas modalidades, el cáncer del SNC es un tumor

asociado con la neurofibromatosis (NF). En algunas modalidades, la neurofibromatosis es una NF de tipo 1 o una NF de tipo 2. En algunas modalidades, la neurofibromatosis es una NF de tipo 1. La neurofibromatosis de tipo 1 es una afección caracterizada por cambios en la coloración de la piel (pigmentación) y el crecimiento de tumores a lo largo de los nervios de la piel, del cerebro y otras partes del cuerpo. Las señales y síntomas de esta afección varían ampliamente entre las personas afectadas.

Desde la primera infancia, casi todas las personas con neurofibromatosis de tipo 1 tienen múltiples manchas color café con leche, que son parches planos en la piel que son más oscuros que el área circundante. El tamaño y la cantidad de estas manchas aumenta a medida que el individuo crece. Las pecas en las axilas e ingle se desarrollan normalmente más tarde en la infancia.

La mayoría de los adultos con neurofibromatosis de tipo 1 desarrollan neurofibromas, que son tumores no cancerosos (benignos) que se ubican comúnmente en la piel o bajo esta. Estos tumores también pueden aparecer en nervios cerca de la médula espinal o a lo largo de los nervios en cualquier otra parte del cuerpo. Algunas personas con neurofibromatosis de

tipo 1 desarrollan tumores cancerosos que crecen a lo largo de los nervios. Estos tumores, que normalmente se desarrollan en la adolescencia o en la edad adulta, se llaman tumores malignos de la vaina del nervio periférico. Las personas con neurofibromatosis de tipo 1 también tienen un riesgo elevado de desarrollar otros cánceres, lo que incluye tumores cerebrales y cáncer del tejido hemetopoyético (leucemia). En algunas modalidades, el cáncer es un neurofibroma.

Normalmente, durante la edad adulta, aparecen los tumores benignos llamados nódulos de Lisch en la parte coloreada del ojo (iris). Los nódulos de Lisch no interfieren con la visión. Algunos individuos afectados también desarrollan tumores que crecen a lo largo del nervio que va del ojo al cerebro (nervio óptico). Estos tumores, que se denominan gliomas ópticos, pueden conducir a una visión reducida o una pérdida total de la visión. En algunos casos, los gliomas ópticos no tienen efectos en la visión. En algunas modalidades, el cáncer es un glioma óptico.

En algunas modalidades, el cáncer del SNC es un tumor asociado con la neurofibromatosis. En algunas modalidades, la neurofibromatosis es una NF de tipo 2. La neurofibromatosis de tipo 2 es un trastorno caracterizado por el crecimiento de

tumores no cancerosos en el sistema nervioso. Los tumores asociados con la neurofibromatosis de tipo 2 se denominan schwannomas vestubulares bilaterales, neuromas acústicos, ependiomomas o meningiomas. Estos tumores se desarrollan en el cerebro o a lo largo del nervio que porta la información desde el oído interno al cerebro (nervio auditivo). En algunas modalidades, el cáncer es un schwannoma vestibular bilateral, un neuroma acústico, un ependiomoma o un meningioma.

Las señales y síntomas de esta afección aparecen normalmente durante la adolescencia o alrededor de los veinte años, si bien la aparición de estos puede ocurrir a cualquier edad. Los primeros síntomas más frecuentes de schwannomas vestibulares son pérdida de audición, zumbidos en los oídos (tinnitus) y problemas de equilibrio. En la mayoría de los casos, estos tumores pueden darse en ambos oídos para la edad de 30. Si los tumores se desarrollan en otras partes del cerebro o la médula espinal, las señales y síntomas variarán de acuerdo con su ubicación. Las complicaciones a raíz del crecimiento de un tumor pueden incluir cambios en la visión o sensación, entumecimiento o debilidad en los brazos o piernas, acumulación de fluido en el cerebro y compresión de los nervios que conduzcan a una morbosidad significativa o la

muerte. Algunas personas con neurofibromatosis de tipo 2 también desarrollan opacidad del cristalino (cataratas) en uno o en ambos ojos, a menudo desde la niñez.

Tal como se utiliza en la presente, NF incluye la NF de tipo 1 y la NF de tipo 2. En algunos casos, la NF de tipo 1 se hereda o resulta de mutaciones espontáneas de neurofirbominina. En algunos casos, la NF de tipo 1 se asocia con los problemas de aprendizaje en individuos afectados por la enfermedad. En algunos casos la enfermedad se asocia con una ausencia parcial de trastornos epilépticos. En algunos casos la NF de tipo 1 se asocia con un lenguaje y habilidades espaciovisuales precarios, problemas de aprendizaje, (por ejemplo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad), dolor de cabeza, epilepsia o similares.

La NF de tipo 2 se hereda o resulta de mutaciones espontáneas de la merlina. En algunos casos, la NF de tipo 2 causa síntomas de pérdida de audición, tinnitus, dolores de cabeza, epilepsia, cataratas y/o anomalías en la retina, parálisis y/o problemas de aprendizaje. Los pacientes con NF1 y NF2 se encuentran en riesgo creciente de generar tumores en el sistema nervioso. En los pacientes con el tipo 1, esto incluye neurofibromas dérmicos y plexiformes, tumores

malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST) y otros tumores malignos, mientras que los pacientes con el tipo 2 pueden desarrollar varios tumores craneales y espinales.

En algunos casos, los problemas de desarrollo y/o comportamiento asociados con la NF se relacionan con una anomalía en la morfología de la espina dentrítica y/o una anomalía en la densidad de la espina dendrítica y/o una anomalía en la función sináptica. En algunos casos, una anomalía en la morfología de la espina dendrítica y/o densidad de la espina dendrítica y/o función sináptica se asocia con la activación de la cinasa activada por p21 (PAK). En algunos casos, la modulación de la actividad de PAK (por ejemplo, inhibición o inhibición parcial de PAK) alivia, revierte o reduce las anomalías en la morfología de la espina dendrítica y/o la densidad de la espina dendrítica y/o la función sináptica de esta, revirtiendo o revirtiendo en forma parcial los problemas de desarrollo y/o de comportamiento relacionados con la NF. En algunos casos, la modulación de la actividad de PAK (por ejemplo, inhibición o inhibición parcial de PAK) alivia, revierte o reduce las anomalías en la morfología de la espina dendrítica y/o la densidad de la espina dendrítica y/o la función sináptica de esta, revirtiendo o revirtiendo en forma parcial la aparición de

episodios epilépticos en individuos diagnosticados con NF. En algunos casos, la modulación de la actividad de PAK (por ejemplo, inhibición o inhibición parcial de PAK) alivia, revierte o reduce las anomalías en la morfología de la espina dendrítica y/o la densidad de la espina dendrítica y/o la función sináptica de esta, revirtiendo o revirtiendo en forma parcial los problemas de aprendizaje relacionados con la NF. En algunos casos, la modulación de la actividad de PAK (por ejemplo, inhibición o inhibición parcial de PAK) alivia, revierte o reduce los défits de atención relacionados con la NF. En algunos casos, la modulación de la actividad de PAK (por ejemplo, inhibición o inhibición parcial de PAK) alivia, revierte o reduce los problemas de aprendizaje y/o epilepsia y/o cualquier otro síntoma relacionado con la NF. En algunos casos, la modulación de la actividad de PAK (por ejemplo, inhibición o inhibición parcial de PAK) alivia, revierte o reduce la incidencia del desarrollo de tumores relacionada con la NF.

Espinas dendríticas

Una espina dendrítica es una pequeña protuberancia membranosa de las dendritas de una neurona que sirve como una estructura especializada para la formación, mantenimiento y/o función de

sinapsis. Las espinas dendríticas varían en tamaño y forma. En algunos casos, las espinas tiene una cabeza bulbosa (la cabeza de la espina) de forma variada, y un cuello delgado que conecta la cabeza de la espina con el eje de la dendrita. En algunos casos, la cantidad y forma de las espinas está regulado por eventos fisiológicos y patológicos. En algunos casos, una cabeza de espina dendrítica es un sitio de contacto sináptico. En algunos casos, un eje de espina dendrítica es un sitio de contacto sináptico. La Figura 1 muestra ejemplos de diferentes formas de espinas dendríticas. Las espinas dendríticas son "plásticas". En otras palabras, las espinas son dinámicas y cambian constantemente de forma, volumen y cantidad en un proceso altamente regulado. En algunos casos, las espinas cambian de forma, volumen, longitud, grosor o cantidad en pocas horas. En algunos casos, las espinas cambian de forma, volumen, longitud, grosor o cantidad en pocos minutos. En algunos casos, el cambio de forma, volumen, longitud, grosor o cantidad de las espinas ocurre como respuesta a una transmisión sináptica y/o a inducción de plasticidad sináptica. A modo de ejemplo, las espinas dendríticas pueden no tener cabeza (filopodios, como se muestra, por ejemplo, en la Figura 1a), ser delgadas (por ejemplo, como se muestra en la Figura 1b), gordas (por ejemplo, como se muestra en la Figura 1c), con forma de hongo

(tienen cabezas con forma de perilla con cuellos gruesos, por ejemplo, como se muestra en la Figura 1d), elipsoides (tienen cabezas esferoides prolato con cuellos delgados, por ejemplo como se muestra en la Figura 1e), aplanadas (cabezas aplanadas con cuello delgado, por ejemplo tal como se muestra en la Figura 1f) o ramificadas (por ejemplo tal como se muestra en la Figura 1g).

En algunos casos, las espinas maduras tienen puntas o cabezas bulbosas con formas variadas, de aproximadamente ~0,5–2 µm dediámetro, conectadas a una dendrita principal mediante ejes delgados de 0,1–1 µm de longitud. En algunos casos, una espina dendrítica inmadura es similar a los filopodios, con una longitud de 1,5 – 4 µm y sin cabeza de espina detectable. En algunos casos, la densidad de la espina oscila entre 1 y 10 espinas de longitud de dendrita en micrómetros, y varía con la etapa de maduración de la espina y/o de la célula neuronal. En algunos casos, la densidad de la espina dendrítica oscila de 1 a 40 espinas por 10 micrómetro en las neuronas espinosas medianas.

En algunos casos, la forma de la cabeza de la espina dendríti ca determina la función sináptica. Se han descrito defectos e n la morfología y/o función de la espina dendrítica en enferm

edades neurológicas. A modo de ejemplo únicamente, se ha demostrado que la densidad de las espinas dendríticas se reduce de las neuronas piramidales de paciente con esquizofrenia (son apellidos Glanz y Lewis, Arch Gen Psychiatry, 2000: 57:65-73). En varios casos, los defectos en la espina dendrítica encontrados en muestras de cerebros humanos han sido recapitulados en modelos roedores de la enfermedad y se correlacionan con la función sináptica defectuosa y/o la plasticidad. En algunos casos, las espinas dendríticas con un diámetro de cabeza de espina mayor forman sinapsis más estables en comparación con las espinas dendríticas con diámetro de cabeza más pequeño. En algunos casos, una cabeza de espina con forma de hongo está asociada con una función sináptica normal o parcialmente normal. En algunos casos, una espina con forma de hongo es una espina más sana (por ejemplo, que tiene sinapsis normales o parcialmente normales) en comparación con una espina con un tamaño de cabeza de espina, un volumen de cabeza de espina y/o un diámetro de cabeza de espina reducidos. En algunos casos, la inhibición o inhibición parcial de la actividad de PAK tiene como resultado un aumento en el diámetro de la cabeza de la espina y/o volumen de la cabeza de la espina y/o una reducción en la longitud de la espina, por lo tanto normalizando total o parcialmente la función sináptica en individuos que padecen o se sospecha que padecen de un cáncer del SNC, tal com

o, NF.

Cinasas activadas por p21 (PAK)

Las PAK constituyen una familia de serina-treonina cinasas que está compuesta por PAK "convencionales" o del Grupo I, que incluye las PAK1, PAK2 y PAK3 y las PAK "no convencionales" o del Grupo II, que incluye las PAK4, PAK5 y PAK6. Ver, por ejemplo, Zhao *et ál*. (2005), *Biochem J*, 386:201-214. Estas cinasas funcionan hacia abajo de las GTPasas pequeñas Rac y/o Cdc42 para regular las funciones celulares múltiples, que incluyen el mantenimiento y la morfogénesis dendrítica (ver, por ejemplo, Ethell *et ál* (2005), *Prog in Neurobiol*, 75:161-205; Penzes *et ál* (2003), *Neuron*, 37:263-274), así como la motilidad, morfogénesis, angiogénesis y la apoptosis (ver, por ejemplo, Bokoch *et ál*., 2003, *Annu. Rev. Biochem*., 72:743; y Hofmann *et ál*., 2004, *J. Cell Sci*., 117:4343;). Rac y/o Cdc42 unidos a GTP se unen a PAK inactivado, liberando restricciones estéricas impuestas por un dominio autoinhibitorio de PAK y/o permitiendo una fosforilación y/o activación de PAK. Se han identificado numerosos sitios de fosforilación que sirven de marcadores para PAK activado.

En algunos casos, efectores anteriores de PAK incluyen, de modo no taxativo, receptores TrkB; receptores NMDA; receptores de adenosina; receptores de estrógeno; integrinas, receptores EphB; CDK5, FMRP; GTPasas de la familia Rho, que incluyen Cdc42, Rac (que incluye de modo no taxativo Rac1 y Rac2), Chp, TC10 y Wrnch-1; factores de intercambio de nucleótidos de guanina ("GEF", por sus siglas en inglés), tal como, de modo no taxativo, GEFT, factor de intercambio que interactúa con la cinasa activada por α-p-21 (αPIX), Kalirin-7 y Tiam1; cinasa de receptores acoplados a la proteína G que interactúan con la proteína 1 (GIT1, por sus siglas en inglés) y esfingosina.

En algunos casos, los efectores posteriores de PAK incluyen, de modo no taxativo, sustratos de cinasa PAK, tal como cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK, por sus siglas en inglés), cadena ligera reguladora de la miosina (R-MLC), cadena pesada de miosina I, cadena pesada de miosina II, miosina VI, caldesmón, desmina, Op18/estatmina, merlina, filamina A, cinasa LIM (LIMK, por sus siglas en inglés), Ras, Raf, Mek, p47phox, BAD, caspasa 3, receptores de estrógeno y/o progesterona, RhoGEF, GEF-H1, NET1, Gαz, fosfoglicerato mutasa-B, RhoGDI, prolactina, p41Arc, cortactina y/o Aurora-A

(Ver, por ejemplo Bokoch *et ál.*, 2003, *Annu. Rev. Biochem.*, 72:743; y Hofmann *et ál.*, 2004, *J. Cell Sci.*, 117:4343). Otras sustancias que se unen a PAK en células incluyen CIB; esfingolípidos; ácido lisofosfatídico, subunidades β y/o γ de la proteína G; PIX/COOL; GIT/PKL; Nef; Paxilina; NESH; proteínas que contienen SH3 (por ejemplo, Nck y/o Grb2); cinasas (por ejemplo, Akt, PDK1, cinasa PI 3/p85, Cdk5, Cdc2, Src cinasas, Abl, y/o proteína cinasa A (PKA)); y/o fosfatasas (por ejemplo, fosfatasa PP2A, POPX1 y/o POPX2).

Inhibidores de PAK

En la presente se describen inhibidores de PAK que tratan uno o más síntomas asociados a enfermedades o trastornos de proliferación celular, tales como cánceres. En la presente también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto inhibidor de PAK descrito en la presente) para revertir o reducir uno o más de deterioro cognitivo y/o demencia y/o síntomas negativos y/o síntomas positivos asociados a enfermedades o trastornos de proliferación celular, tales como cánceres. En la presente también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto inhibidor de PAK descrito en

la presente) para detener o demorar la evolución del deterioro cognitivo y/o demencia y/o síntomas negativos y/o síntomas positivos asociados a enfermedades o trastornos de proliferación celular, tales como cánceres. En la presente se describe el uso de inhibidores de PAK para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de uno o más síntomas del enfermedades o trastornos de proliferación celular, tales como cánceres.

En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK del Grupo I que inhibe, por ejemplo, uno o más polipéptidos de PAK del Grupo I, por ejemplo, PAK1, PAK2 y/o PAK3. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK1. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK2. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK3. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor mixto de PAK1/PAK3. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor mixto de PAK1/PAK2. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor mixto de PAK1/PAK4. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor mixto de PAK1/PAK2/PAK4. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor mixto de PAK1/PAK2/PAK3/PAK4. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK inhibe las tres

isoformas de PAK del Grupo I (PAK1, 2 y PAK3) con potencia igual o similar. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK del Grupo II que inhibe uno o más polipéptidos de PAK del Grupo II, por ejemplo, PAK4, PAK5, y/o PAK6. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK4. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK5. En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es un inhibidor de PAK6.

En determinadas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente reduce o inhibe la actividad de uno o más de PAK1, PAK2, PAK3 y/o PAK4 sin afectar la actividad de PAK5 y PAK6. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente reduce o inhibe la actividad de uno o más de PAK1, PAK2 y/o PAK3 sin afectar la actividad de PAK4, PAK5 y/o PAK6. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente reduce o inhibe la actividad de uno o más de PAK1, PAK2, PAK3 y/o uno o más de PAK4, PAK5 y/o PAK6. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente es un inhibidor sustancialmente completo de uno o más PAK. Tal como se usa en la presente, una "inhibición sustancialmente completa" significa, por ejemplo, una inhibición > 95% de una o más PAK diana. En otras modalidades, una "inhibición sustancialmente completa"

significa, por ejemplo, una inhibición > 90% de una o más PAK diana. En algunas otras modalidades, una "inhibición sustancialmente completa" significa, por ejemplo, una inhibición > 80 % de una o más PAK diana. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente es un inhibidor parcial de uno o más PAK. Tal como se usa en la presente, una "inhibición parcial" significa, por ejemplo, una inhibición entre alrededor de 40 % a alrededor de 60% de una o más PAK diana. En otras modalidades, una "inhibición parcial" significa, por ejemplo, una inhibición entre alrededor de 50 % a alrededor de 70 % de una o más PAK. Tal como se usa en la presente, cuando un inhibidor de PAK inhibe sustancial o parcialmente la actividad de una isoforma de PAK determinada sin afectar la actividad de otra isoforma, esto significa, por ejemplo, una inhibición menor que alrededor de 10 % de la isoforma no afectada cuando la isoforma está en contacto con la misma concentración del inhibidor de PAK que las otras isoformas sustancial o parcialmente inhibidas. En otros casos, cuando un inhibidor de PAK inhibe sustancial o parcialmente la actividad de una isoforma de PAK determinada sin afectar la actividad de otra isoforma, esto significa, por ejemplo, una inhibición menor que alrededor de 5% de la isoforma no afectada cuando la isoforma está en contacto con la misma concentración del inhibidor de PAK que las otras

isoformas sustancial o parcialmente inhibidas. En aun otros casos, cuando un inhibidor de PAK inhibe sustancial o parcialmente la actividad de una isoforma de PAK determinada sin afectar la actividad de otra isoforma, esto significa, por ejemplo, una inhibición menor que alrededor de 1% de la isoforma no afectada cuando la isoforma está en contacto con la misma concentración del inhibidor de PAK que las otras isoformas sustancial o parcialmente inhibidas.

Métodos para tratar el cáncer

En la presente, se describen métodos para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D. Tal como se utiliza en la presente, "cáncer" incluye cualquier tumor maligno causado por una división celular anómala y fuera de control. "Cáncer" también incluye tumores sólidos y tumores no sólidos. Los ejemplos de cánceres incluyen cáncer de páncreas, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer cerebral, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, mieloma, leucemia, linfoma, adenocarcinoma, melanoma, cáncer del SNC o similares.

En una modalidad existe un método para el tratamiento del cáncer en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I donde el cáncer se selecciona de cáncer de ovario, mama, colon, cerebro, neurofibromatosis, CML, carcinoma de células renales, gástrico, leucemia, CPCNP, SNC, melanoma, próstata, linfoma de células T, heptocelular, de vejiga y glioblastoma. En una modalidad, el cáncer de mama es un cáncer resistente o intolerante al tamoxifeno. En otra modalidad, el CML es resistente o intolerante al imatinib CML.

En una modalidad, existe un método para modular una cinasa activada por p21 que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D con una cinasa activada con p21 de modo que la expresión o activación de PAK se vea alterada. Se ha identificado que las cinasas PAK son reguladores clave de las redes de señalización de células cancerosas ya que regulan procesos biológicos esenciales. Estos procesos incluyen dinámica citoesquelética, homestasis de energía, supervivencia celular, diferenciación, crecimiento independiente de anclaje, mitosis y dependencia a hormonas. Se ha informado sobre la falta de regulación de estos procesos mediante las alteraciones en la expresión o

activación de PAK en numerosos cánceres en seres humanos. *Véase, por ejemplo*, Kumar R, Gururaj AE, Barnes CJ, p21-activated kinases in cancer, Nat Rev Cancer, 2006; 6: 459-471, que se incorpora a la presente mediante esta referencia, siempre que sea pertinente.

En otra modalidad, existe un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D donde el cáncer se selecciona de cáncer de páncreas, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer cerebral, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de cuello y cabeza, mieloma, leucemia, linfoma, adenocarcinoma, cáncer óseo, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de vagina, carcinoma de vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endócrino, cáncer de la glándula tiroides, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de las glándulas suprarrenales, sarcoma de tejido blando, cáncer de uretra, cáncer de pene, cáncer de próstata, linfomas linfocíticos,

cáncer de vejiga, carcinoma de células renales, carcinoma de pelvis renal, neoplasmas del sistema nervioso central (SNC linfoma primario del SNC, tumores en el eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma pituitario, schwannomas espontáneos, meningiomas o una combinación de uno o más de los cánceres que anteceden.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona de cáncer de ovario (inclusive aquellos que son resistentes al tamoxifeno), colon, cerebro, neurofibromatosis, carcinoma de células renales, gástrico, del SNC, melanoma, glioblastoma, cáncer de páncreas, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de pulmón, cáncer de estómago, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de cuello y cabeza, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer uterino, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de colon, carcinoma de las trompas de Falopio, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado o carcinoma de células renales.

En determinadas modalidades, un compuesto o una composición comprende un compuesto descrito en la presente que se administra en tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones son

administradas a un paciente que ya sufre de una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. En varios casos, las cantidades eficaces para tal uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, el tratamiento previo, el estado general de salud del individuo, el peso y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

En algunas modalides, se administra de modo profiláctico una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK a un individuo que, si bien no muestra una clara manifestación de síntomas de un trastorno o enfermedad de proliferación celular, se ha identificado que tiene un alto riesgo de desarrollar el trastorno o enfermedad de proliferación celular. En aplicaciones profilácticas, se administran compuestos y composiciones descritos en la presente a un individuo susceptible o que corra el riesgo de contraer una enfermedad, trastorno o afección particular. En determinadas modalidades de este uso, la cantidad precisa de compuesto administrado depende del estado general de salud, peso y similares del individuo. Adicionalmente, en algunos casos, cuando un compuesto o composición descrito en la presente se administra a un individuo, las cantidades

eficaces para tal uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, el tratamiento previo, el estado general de salud del individuo y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

En algunos casos en los que después de la administración de una dosis seleccionada de un compuesto o composición descrito en la presente, la afección del individuo no mejora, según el criterio del médico, la administración de un compuesto o composición descrito en la presente se administra opcionalmente en forma crónica, es decir, durante un período de tiempo prolongado, incluyendo todo el tiempo de vida del individuo con el fin de mejorar o de otra modo controlar o limitar los síntomas del trastorno, enfermedad o afección del individuo.

En algunos casos, una cantidad eficaz de un agente dado varía según uno o más factores tales como el compuesto, enfermedad o afección particular y su gravedad, su identidad (por ejemplo, el peso) de un individuo o huésped que necesita del tratamiento y se determina según las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico administrado, la vía de administración, la afección tratada y un individuo o huésped tratado. En

algunas modalidades, las dosis administradas incluyen aquellas que alcanzan la dosis máxima tolerada. En algunas modalidades, se administra aproximadamente 0,02 y aproximadamente 5000 mg por día, desde aproximadamente 1 y aproximadamente 1500 mg por día, aproximadamente 1 y aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 1 y aproximadamente 50 mg/día o aproximadamente 1 y aproximadamente 30 mg/día, o aproximadamente 5 y aproximadamente 25 mg/día del compuesto descrito en la presente. En varias modalidades, la dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis individual o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período de tiempo corto), por ejemplo, en dos, tres, cuatro, o más subdosis por día.

En algunos casos, existe una gran cantidad de variables con respecto a una pauta posológica individual y se tienen en cuenta grandes digresiones de estos valores recomendados dentro del alcance descrito en la presente. Las dosificaciones descritas en la presente se modifican en forma opcional dependiendo de una cantidad de variables, tales como, a modo de ejemplo no limitativo, la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos de un individuo, la

gravedad de la enfermedad o afección tratada y el juicio del médico.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichas pautas posológicas terapéuticas se determinan en forma opcional mediante procedimientos farmacéuticos en cultivos celulares o animales de experimento, que incluyen, entre otros, la determinación de la LD_{50} (dosis letal para el 50 % de la población) y la ED_{50} (dosis terapéuticamente eficaz en 50 % de la población). La relación de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la proporción entre la LD_{50} y la ED_{50}. Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos altos. En algunas modalidades, los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y de estudios animales se usan en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. En modalidades específicas, la dosificación de los compuestos descritos en la presente, se encuentra dentro del intervalo de las concentraciones circulantes que incluyen la ED_{50} con toxicidad mínima. La dosificación varía en forma opcional dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Terapia de combinación para el tratamiento del cáncer.

En algunas modalidades, uno o más inhibidores de PAK se usan en combinación con uno o más agentes terapéuticos para tratar un individuo que padece de cáncer. La combinación de los inhibidores de PAK con un segundo agente terapéutico (por ejemplo, un agente anticancerígeno) permite la utilización de una dosis reducida de ambos agentes, de ese modo, reduciendo la probabilidad de efectos secundarios asociados con monoterapias de dosis más altas. En una modalidad, se reduce la dosis de un segundo agente activo en la terapia de combinación al menos 50 % en relación con la dosis de monoterapia correspondiente, mientras que la dosis del inhibidor de PAK no se reduce en relación con la dosis de monoterapia; en modalidades adicionales, la reducción en la dosis de un segundo agente activo es de al menos 75 %; y aún en una modalidad adicional, la reducción en la dosis de un segundo agente activo es de al menos 90 %. En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se administra en la misma dosis como una dosis de monoterapia y la adición de un inhibidor de PAK al régimen de tratamiento mitiga los síntomas del cáncer que no son tratados mediante monoterapia con el segundo agente terapéutico.

En algunas modalidades, la combinación de un inhibidor de PAK

y un segundo agente terapéutico es sinérgica (por ejemplo, el efecto de la combinación es mejor que el efecto de cada uno de los agentes individualmente). En algunas modalidades, la combinación de un inhibidor de PAK y un segundo agente terapéutico es aditiva (por ejemplo, el efecto de la combinación de agentes activos es aproximadamente la misma que el efecto de cada uno de los agentes individualmente). En algunas modalidades, un efecto aditivo se debe al inhibidor de PAK y al segundo agente terapéutico que modula la misma vía de regulación. En algunas modalidades, un efecto aditivo se debe al inhibidor de PAK y al segundo agente terapéutico que modula vías de regulación diferentes. En algunas modalidades, un efecto aditivo se debe al inhibidor de PAK y al segundo agente terapéutico que trata diferentes grupos de síntomas de los trastornos del SNC (por ejemplo, un inhibidor de PAK trata síntomas negativos y el segundo agente terapéutico trata síntomas positivos de esquizofrenia). En algunas modalidades, la administración de un segundo agente terapéutico trata el resto de los síntomas iguales o diferentes o grupos de síntomas que no se tratan mediante la administración de un inhibidor de PAK solamente.

En algunas modalidades, la administración de una combinación de un inhibidor de PAK y un segundo agente terapéutico mitiga

los efectos secundarios ocasionados por el segundo agente terapéutico (por ejemplo, los efectos secundarios ocasionados por un agente antipsicótico o un agente nootrópico). En algunas modalidades, la administración del segundo agente terapéutico inhibe el metabolismo de un inhibidor de PAK administrado (por ejemplo, el segundo agente terapéutico bloquea una enzima hepática que degrada al inhibidor de PAK), de ese modo, incrementa la eficacia de un inhibidor de PAK. En algunas modalidades, la administración de una combinación de un inhibidor de PAK y un segundo agente terapéutico (por ejemplo, un segundo agente que modula la morfología de las espinas dendríticas (por ejemplo, la minociclina) mejora el índice terapéutico de un inhibidor de PAK.

Agentes contra el cáncer

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer un trastorno proliferativo celular (por ejemplo, cáncer), el sujeto, en algunas modalidades, es tratado con un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D junto con uno o más agentes contra el cáncer. En algunas modalidades, uno o más agentes contra el cáncer son agentes proapoptóticos. Los agentes proapoptóticos incluyen, entre otros, los antagonistas del inhibidor de proteínas apoptóticas (IAP, por sus siglas en

inglés) (por ejemplo, BV6, G-416). En algunas modalidades, uno o más agentes contra el cáncer son inhibidores de la cinasa o inhibidores de los receptores (por ejemplo, inhibidores EGFR, inhibidores VEGF o inhibidores HER2). Ejemplos de inhibidores de la cinasa incluyen, entre otros, los inhibidores de la cinasa EGFR (por ejemplo, gefitinib), BCR/Abl y/o los inhibidores de la cinasa Src (por ejemplo, dasatinib, nilotinib), inhibidores Akt (por ejemplo, Akt VIII), inhibidores MEK (por ejemplo, U0126), los inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, imatinib). Ejemplos de inhibidores EGFR, VEGF y/o HER2 incluyen, entre otros, fatinib, erlotinib, lapatinib, pegaptanib, pazopanib, sunitinib, ranibixumab, vandetanib y ZD6474. Ejemplos de agentes contra el cáncer que son inhibidores de la cinasa e inhibidores del receptor incluyen, entre otros, trastuzumab, sorafenib, mubritinib, fostamatinib, crizotinib y cetuximab. En algunas modalidades, uno o más agentes contra el cáncer son los quimioterapéuticos. Ejemplos de los quimioterapéuticos incluyen, entre otros, agentes alquilantes (por ejemplo, altretamina, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin), antimetabolitos, alcaloides y terpenoides vegetales (por ejemplo, alcaloides de la vinca, vinblastina, vindesina, taxanos, podofilotoxina), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, topotecán, amsacrina,

etopósido), y antibióticos citotóxicos (por ejemplo, doxorrubicina, valrubicina, epirubicina, bleomicina). Ejemplos adicionales de agentes contra el cáncer incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: gosipol, genasense, polifenol E, Clorofusin, todo ácido transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-deoxicitidina, todo ácido transretinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec®), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, Taxol™, al que también se hace referencia como “paclitaxel”, es una fármaco contra el cáncer que actúa como potenciador y estabilizador de la formación de microtúbulos y análogos de Taxol™, tal como Taxotere™. También se ha demostrado que los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como característica de la estructura normal tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y en algunas modalidades son útiles para el tratamiento del cáncer junto con los compuestos descritos en la presente.

Ejemplos adicionales de los agentes contra el cáncer utilizados en combinación con un compuesto de la Fórmula I-IV

y A-D incluyen los inhibidores de señalización de proteínas cinasas activadas por mitógenos, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125 y BAY 43-9006.

En algunas modalidades, otros agentes contra el cáncer que se utilizan en combinación con un compuesto inhibidor de PAK incluyen adriamicina; dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatina, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; ametantron acetato; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; crisnatol mesilato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; dezaguanina mesilato; diaziquona; doxorrubicina; clorhidrato de doxorrubicina; droloxifeno; droloxifeno citrato; dromostanolona propionato; duazomicina; edatrexato;

clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; sodio de fosfato de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; ilmofosina; interluecina II (que incluye la interleucina II recombinante o rIL2); interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta- 1a; interferón gamma- 1 b; iproplatina; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; mitoxantrona; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de

piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sodio; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; sparfosato sodio; sparsomicina; clorhidrato de spirogermanio; spiromustina; spiroplatina; streptonigrina; streptozocina; sulofenur; talisomicina; taxana; taxoide; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; trestolona acetato; triciribina fosfato; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

Otros agentes anticancerígenos que en algunas modalidades se utilizan en combinación con un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicin; acilfulveno;

adecipenol; adozelesin; aldesleukina; antagonistas ALL-TK ; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 anti-dorsalizante morfogenética; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores genéticos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurinico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatin III; balanol; batimastat; antagonistas BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados beta lactam; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostina C; derivados de camptotecina; viruela del canario IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado del cartílago; carzelesina; inhibidores de caseina cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina;

cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatamo; cipemicina; citarabina ocfosfato; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxana; dexverapamilo; diaziquona; didemnin B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenilo spiromustina; docosanol; dolasetron; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; fmasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutationa; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandronico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; inmunoestimulantes

peptídicos; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento insulínico; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; iododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrona; jasplakinolida; kahalalida F; lamellarin-N triacetato; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocito; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lissoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasa de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de cadena doble mal apareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina de factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina crónica humana; monofosforil lípido A+pared celular de micobacterias sk; mopidamol; inhibidor genético de

resistencia múltiple a fármacos; terapia basada en el supresor de múltiples tumores 1; agente anticanceroso de mostaza; micaperoxid oB; extracto de pared de células micobacterianas; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nitrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrona; ondansetrona; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico de pentosán; pentostatina; pentrozol; perflubrona; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmunitario basado en proteína A; inhibidor de proteína

cinasa C; inhibidores de microalgas de proteína cinasa C; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno y hemoglobina piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de proteína farnesil transferasa rasl; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; R_{11} retinamida; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión al antígeno de cadena simple; sizofurán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión de somatomedin; sonermin; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; esqualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; tamoxifeno; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán

de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasin; agonista del receptor de timopoyetina; tiomotrinan; hormona estimuladora de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; dicloruro de titanoceno; topotecán; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor de inhibición de crecimiento derivado de seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa; vapreotida; variolina B; sistema de vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfin; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y estimalámero de zinostatina.

Incluso otros agentes contra el cáncer que se utilizan en modalidades adicionales en combinación con un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), alquilsulfonatos (por

ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomusitna, etc), o triazenas (decarbacina, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen, entre otros, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purinas (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de productos naturales útiles junto con un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D incluyen, entre otros, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etoposida), antibióticos (por ejemplo, daunorobicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón α).

Ejemplos de agentes alquilantes que en modalidades adicionales se emplean junto con un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D incluyen, entre otros, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalan, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomusitna, semustina, estreptzocina, etc.) o triazenas (decarbazina, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen,

entre otros, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, citarabina), análogos de purinas (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de hormonas y antagonistas útiles junto con un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D incluyen, entro otros, adrenocorticosteriodes (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que se pueden utilizar en los métodos y composiciones descritos en la presente para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiurea), derivado de metilo hidracina (por ejemplo, procarbazina), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Ejemplos de agentes anticancerígenos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y los que en otras modalidades se utilizan en combinación con un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D incluyen sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y los fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocido como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocido como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorirtinos (como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocido como desoxieptilona A o dEpoA), Epotilona D (también denominado como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, N-óxido de Epotilona B, N-óxido de Epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocido como BMS-310705), 21-hidroxiepotilona D (también conocido como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocido como NSC-

654663), Soblidotina (también conocido como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vindiscritina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia de Ciencias de Hungría), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocido como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina (también conocido como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Universidad del Estado de Kansas), H16 (Universidad del Estado de Kansas), Oncocidin A1 (también conocido como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolida B. Laulimalida, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/ Facultad de Medicina

de Mt. Sinai, también conocido como MF-569), Narcosina (también conocido como SC-5366) Nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Citoesqueleto/ Facultad de Medicina de Mt. Sinai, también conocido como MF-191), TMPN (Universidad del Estado de Arizona) acetilacetonato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocina (también conocido como NSC-698666), 3-1AABE (Citoesqueleto/ Facultad de Medicina de Mt. Sinai, A-204197 (Abbott), T-607 (Tuiarik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobinas (tales como Desmetileleuterobina, Desaetileleuterobina, Isoeleuterobina A, y Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina, Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatina, (-)-Feniloahistina (también conocido como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato sódico de Resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), y SSR-250411 (Sanofi).

Reguladores anteriores de cinasas activadas por p21

En determinadas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un modulador de PAK indirecto (por ejemplo, un inhibidor de PAK indirecto) que afecta la actividad de una molécula que actúa en una vía de señalización anterior de PAK (reguladores anterioresde PAK). Los efectores anterioresde PAK incluyen, de modo no taxativo: Receptores de TrkB; receptores de NMDA; receptores de EphB; receptores de adenosina; receptores de estrógenos; integrinas; FMRP; GTPasas de familia Rho, incluyendo Cdc42, Rac (incluyendo, de modo no taxativo, Rac1 y Rac2), CDK5, cinasas PI3, NCK, PDK1, EKT, GRB2, Chp, TC10, Tcl y Wrch-1; factores de intercambio de nucleótidos de guanina ("GEF"), tales como, de modo no taxativo GEFT, miembros de la familia Dbl de GEF, factor de intercambio de interacción de cinasa activada por p21 (PIX), DEF6, Zizimina 1, Vav1, Vav2, Dbs, miembros de la familia DOCK180, Kalirina-7 y Tiam1; proteína 1 que interactúa con la cinasa del receptor acoplado a la proteína G (GIT1), CIB1, filamina A, Etk/Bmx, y esfingosina.

Moduladores del receptor de NMDA incluyen, de modo no taxativo, 1-aminoadamantano, dextrometorfano, dextrorfan

ibogaina, ketamina, óxido nitroso, fenciclidina, riluzol, tiletamina, memantina, neramexano, dizocilpina, aptiganel, remacimida, 7-cloroquinurenato, DCKA (ácido 5,7-dicloroquinurénico), ácido quinurénico, 1-aminociclopropanocarboxílico (ACPC), AP7 (ácido 2-amino-7-fosfonoheptanoico), APV (R-2-amino-5-fosfonopentanoato), CPPene (ácido 3-[(R)-2-carboxipiperazin-4-il]-prop-2-enil-1-fosfónico); (+)-(1S, 2S)-1-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-1-pro-panol; (1S,2S)-1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2-(4-hidroxi-4-fenilpiperi-dino)-1-propanol; (3R, 4S)-3-(4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-il-)-croman-4,7-diol; (1R*, 2R*)-1-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2-(4-(4-fluoro-fenil)-4-hidroxipiperidin-1-il)-propan-1-ol-mesilato y/o combinaciones de estos.

Los moduladores de los receptores de estrógeno incluyen, de modo no taxativo, PPT (4,4',4''-(4-Propil-[1H]-pirazol-1,3,5-triil)trisfenol); SKF-82958 (6-cloro-7,8-dihidroxi-3-allil-1-fenil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina); estrógeno; estradiol; derivados de estradiol, incluyendo, de modo no taxativo 17-β estradiol, estrona, estriol, ERβ-131, fitoestrógeno, MK 101 (bioNovo); VG-1010 (bioNovo); DPN (diarilpropiolitrilo); ERB-041; WAY-202196; WAY-214156; genisteína; estrógeno; estradiol; derivados de estradiol,

incluyendo, de modo no taxativo estradiol 17-β, estrona, estriol, benzopiranos y triazolo-tetrahidrofluorenonas, descritas en la patente estadounidense n.° 7,279,499 y Parker et ál., Bioorg. & Med. Chem. Ltrs. 16: 4652-4656 (2006), cada uno de los cuales se incorpora en la presente mediante referencia por tal descripción.

Los moduladores de TrkB incluyen, a modo de ejemplo, factores neurotróficos incluyendo BDNF y GDNF. Los moduladores de EphB incluyen XL647 (Exelixis), compuestos moduladores de EphB descritos en WO/2006081418 y publicación de solicitud estadounidense n.° 20080300245 que se incorpora a la presente a modo de referencia por tal descripción o similares.

Los moduladores de integrinas incluyen, de modo no taxativo, ATN-161, PF-04605412, MEDI—522, Volociximab, natalizumab, Volociximab, Ro 27-2771, Ro 27-2441, etaracizumab, CNTO-95, JSM6427, cilengitida, R411 (Roche), EMD 121974, compuestos de antagonista de integrina en *J. Med. Chem*., 2002, 45 (16), pp 3451–3457, que se incorpora a la presente a modo de referencia por tal descripción o similares.

Los moduladores del receptor de adenosina incluyen, de modo no taxativo, teofilina, 8-Ciclopentil-1,3-dimetilxantina

(CPX), 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantina (DPCPX), 8-fenil-1,3-dipropilxantina, PSB 36, istradefillina, SCH-58261, SCH-442,416, ZM-241,385, CVT-6883, MRS-1706, MRS-1754, PSB-603, PSB-0788, PSB-1115, MRS-1191, MRS-1220, MRS-1334, MRS-1523, MRS-3777, MRE3008F20, PSB-10, PSB-11, VUF-5574, N6-ciclopentiladenosina, CCPA, 2'-MeCCPA, GR 79236, SDZ WAG 99, ATL-146e, CGS-21680, Regadenoson, 5'-N-etilcarboxamidoadenosina, BAY 60–6583, LUF-5835, LUF-5845, 2-(1-Hexinil)-N-metiladenosina, CF-101 (IB-MECA), 2-Cl-IB-MECA, CP-532,903, MRS-3558, Rosuvastatina, KW-3902, SLV320, mefloquina, regadenoson o similares.

En algunas modalidades, los compuestos que reducen los niveles de PAK disminuyen la transcripción o traducción de PAK o reducen los niveles de ARN o proteínas. En algunas modalidades, un compuesto que disminuye los niveles de PAK es un efector anterior de PAK. En algunas modalidades, la expresión exógena de las formas activadas de las GTPasas de familia Rho Chp y cdc42 en células lleva a una mayor activación de PAK a la vez que aumenta el recambio de la proteína PAK, lo que reduce significativamente su nivel en la célula (Hubsman et ál. (2007) *Biochem. J.* 404: 487-497). Los agentes de depuración de PAK incluyen agentes que aumentan la expresión de una o más GTPasas de familia Rho y/o uno o más

factores de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) que regulan la actividad de las GTPasas de familia Rho, donde la sobreexpresión de una GTPasa de familia Rho y/o un GEF da como resultado niveles menores de proteína PAK en las células. Los agentes de depuración de PAK también incluyen agonistas de GTPasas de familia Rho, así como agonistas de factores de intercambio de GTP que activan las GTPasass de familia Rho, tal como, de modo no taxativo, agonistas de GEF de la familia Dbl que activan las GTPasas de familia Rho.

La sobreexpresión de una GTPasa de familia Rho es opcionalmente por medio de la introducción de una construcción de expresión de ácido nucleico en las células o administrando un compuesto que induce la transcripción del gen endógeno que codifica la GTPasa. En algunas modalidades, la GTPasa de familia Rho es Rac (por ejemplo, Rac1, Rac2 o Rac3), cdc42, Chp, TC10, Tcl o Wrnch-1. Por ejemplo, una GTPasa de familia Rho incluye Rac1, Rac2, Rac3 o cdc42. Un gen que se introduce en las células que codifican una GTPasa de familia Rho opcionalmente codifica una forma mutante del gen, por ejemplo, una forma más activa (por ejemplo, una forma constitutivamente activa, Hubsman *et ál.* (2007) *Biochem. J.* 404: 487-497). En algunas modalidades, un agente de depuración de PAK es, por ejemplo, un ácido nucleico que

codifica una GTPasa de familia Rho, donde la GTPasa de la familia Rho se expresa a partir de un promotor constitutivo o inducible. En algunas modalidades, los niveles de PAK se reducen por un compuesto que mejora directa o indirectamente la expresión de un gen endógeno que codifica una GTPasa de familia Rho.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un agente de depuración de PAK.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un compuesto que disminuye directa o indirectamente la activación o actividad de los efectores anteriores de PAK. Por ejemplo, en algunas modalidades, un compuesto que inhibe la actividad de GTPasa de las GTPasas de familia Rho pequeñas tales como Rac y cdc42 reducen así la activación de la cinasa de PAK. En algunas modalidades, el compuesto que reduce la activación de PAK es por secramina que inhibe la activación de cdc42, unión a membranas y GTP en la célula (Pelish et ál. (2005) *Nat. Chem. Biol.* 2: 39-46). En algunas modalidades, la activación de PAK disminuye por EHT 1864, una molécula pequeña que inhibe la función de Rac1, Rac1b, Rac2 y Rac3 evitando la

unión al nucleótido de guanina, asociación y unión con efectores posteriores (Shutes et ál. (2007) *J. Biol. Chem.* 49: 35666-35678). En algunas modalidades, la activación de PAK también disminuye por la molécula pequeña de NSC23766 que se une directamente a Rac1 y evita su activación por RhoGEF específicos para Rac (Gao et ál. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101: 7618-7623). En algunas modalidades, la activación de PAK también disminuye por el fragmento de 16 kDa de prolactina (16k PRL), generada a partir de la escisión de la hormona prolactina de 23 kDa por metaloproteasas de matriz y catepsina D en varios tipos de tejido y célula. PRL de 16k regula por disminución la vía de señalización de Ras-Tiam1-Rac1-Pak1 reduciendo la activación de Rac1 en respuesta al estímulo de células como una lesión (Lee et ál. (2007) *Cancer Res* 67:11045-11053). En algunas modalidades, la activación de PAK disminuye por la inhibición de los receptores de NMDA y/o APMA. Los ejemplos de moduladores de receptores AMPA incluyen, de modo no taxativo, ketamina, MK801, CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalin-2,3-diona); NBQX (2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoil-benzo[f]quinoxalin-2,3-diona); DNQX (6,7-dinitroquinoxalin-2,3-diona); ácido quinurénico; 2,3-dihidroxi-6-nitro-7-sulfamoilbenzo-[f]quinoxalina; PCP o similares. En algunas modalidades, la activación de PAK disminuye por la inhibición de la activación de TrkB. En

algunas modalidades, la activación de PAK disminuye por la inhibición de la activación de TrkB por BDNF. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un anticuerpo contra BDNF. En algunas modalidades, la activación de PAK disminuye por la inhibición de los receptores de TrkB; receptores de NMDA; receptores de EphB; receptores de adenosina; receptores de estrógenos; integrinas; GTPasas de familia Rho, incluyendo Cdc42, Rac (incluyendo, de modo no taxativo, Rac1 y Rac2), CDK5, cinasas PI3, NCK, PDK1, EKT, GRB2, Chp, TC10, Tcl y Wrch-1; factores de intercambio de nucleótidos de guanina ("GEF"), tales como, de modo no taxativo GEFT, miembros de la familia Dbl de GEF, factor de intercambio de interacción de cinasa activada por p21 (PIX), DEF6, Zizimina 1, Vav1, Vav2, Dbs, miembros de la familia DOCK180, Kalirina-7 y Tiam1; proteína 1 que interactúa con la cinasa del receptor acoplado a la proteína G (GIT1), CIB1, filamina A, Etk/Bmx y/o unión a FMRP y/o esfingosina.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un compuesto que reduce los niveles de PAK en la célula, por ejemplo, un compuesto que aumenta directa o indirectamente la actividad de un factor de intercambio de guanina (GEF) que promueve el

estado activo de una GTPasa de familia Rho, tal como un agonista de un GEF que activa una GTPasa de familia Rho tal como, de modo no taxativo, Rac o cdc42. La activación de GEF también se efectúa por compuestos que activan los receptores de TrkB, NMDA o EphB.

En algunas modalidades, un agente de depuración de PAK es un ácido nucleico que codifica un GEF que activa una GTPasa de la familia Rho, donde el GEF se expresa a partir de un promotor constitutivo o inducible. En algunas modalidades, un factor de intercambio de nucleótido de guanina (GEF) tal como, de modo no taxativo, un GEF que activa una GTPasa de familia Rho se sobreexpresa en células para aumentar el nivel de activación de unao más GTPasas de familia Rho y así reducir el nivel de PAK en las células. GEF incluyen, por ejemplo, miembros de la familia Dbl de GTPasas, tales como, de modo no taxativo, GEFT, PIX (por ejemplo, alfaPIX, betaPIX), DEF6, Zizimina 1, Vav1, Vav2, Dbs, miembros de la familia DOCK180, hPEM-2, FLJ00018, kalirina, Tiam1, STEF, DOCK2, DOCK6, DOCK7, DOCK9, Asf, EhGEF3 o GEF-1. En algunas modalidades, los niveles de PAK también se reducen por un compuesto que mejora directa o indirectamente la expresión de un gen endógeno que codifica un GEF. Un GEF expresado a partir de una construcción de ácido nucleico introducido en

células es en algunas modalidades un GEF mutante, por ejemplo, un mutante que tiene actividad mejorada con respecto al tipo salvaje.

El agente de depuración es opcionalmente una toxina bacteriana tal como toxina *Salmonella typhinmurium* SpoE que actúa como un GEF para promover el intercambio de nucleótido cdc42 (Buchwald et ál. (2002) *EMBO J.* 21: 3286-3295; Schlumberger et ál. (2003) *J. Biological Chem.* 278: 27149-27159). Toxinas como SopE, fragmentos de estas o péptidos o polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos al menos 80% a 100%, por ejemplo, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o cualquier otro porcentaje de alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntica a una secuencia de al menos cinco, al menos diez, al menos veinte, al menos treinta, al menos cuarenta, al menos cincuenta, al menos sesenta, al menos setenta, al menos ochenta, al menos noventa o al menos 100 aminoácidos contiguos de la toxina también se usan opcionalmente como reguladores por disminución de la actividad de PAK. La toxina se produce opcionalmente en células de construcciones de ácido nucleico que se introducen a la célula.

Moduladores de reguladores anteriores de PAK

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un modulador de reguladores anteriores de PAK. En algunas modalidades, un modulador de un regulador anterior de PAK es un inhibidor indirecto de PAK. En determinados casos, un modulador de un regulador anterior de PAK es un modulador de PDK1. En algunos casos, un modulador de PDK1 reduce o inhibe la actividad de PDK1. En algunos casos, un inhibidor de PDK1 es un compuesto antisentido (por ejemplo, cualquier inhibidor de PDK1 descrito en la patente estadounidense N.° 6,124,272, cuyo inhibidor de PDK1 se incorpora a la presente mediante esta referencia). En algunos casos, un inhibidor de PDK1 es un compuesto descrito en, por ejemplo, las patentes estadounidenses N.° 7,344,870, y 7,041,687, cuyos inhibidores de PDK1 se incorporan a la presente mediante esta referencia. En algunas modalidades, un inhibidor indirecto de PAK es un modulador de una PI3 cinasa. En algunos casos, un modulador de una PI3 cinasa es un inhibidor de PI3 cinasa. En algunos casos, un inhibidor de PI3 cinasa es un compuesto antisentido (por ejemplo, cualquier inhibidor de PI3 cinasa descrito en WO 2001/018023, cuyos inhibidores de PI3 cinasa se incorporan a la presente mediante esta referencia). En algunos casos, un

inhibidor de una PI3 cinasa es 3-morfolino-5-fenilnaftalen-1(4H)-ona (LY294002), o un conjugado covalente basado en péptidos de LY294002, (por ejemplo, SF1126, Semaphore pharmaceuticals). En determinadas modalidades, un inhibidor indirecto de PAK es un modulador de Cdc42. En determinadas modalidades, un modulador de Cdc42 es un inhibidor de Cdc42. En determinadas modalidades, un inhibidor de Cdc42 es un compuesto antisentido (por ejemplo, cualquier inhibidor de Cdc42 descrito en la patente estadounidense N.° 6,410,323, cuyos inhibidores de Cdc42 se incorporan a la presente mediante esta referencia). En algunos casos, un inhibidor indirecto de PAK es un modulador de GRB2. En algunos casos, un modulador de GRB2 es un inhibidor de GRB2. En algunos casos, un inhibidor de GRB2 es un inhibidor de GRb2 descrito en, por ejemplo, la patente estadounidense N.° 7,229,960, cuyo inhibidor de GRB2 se incorpora a la presente mediante esta referencia. En algunas modalidades, un inhibidor indirecto de PAK es un modulador de NCK. En algunas modalidades, un inhibidor indirecto de PAK es un modulador de ETK. En algunos casos, un modulador de ETK es un inhibidor de ETK. En algunos casos, un inhibidor de ETK es un compuesto, por ejemplo, α-Ciano-(3,5-di-t-butil-4-hidroxi)tiocinamida (AG 879).

En algunas modalidades, los inhibidores indirectos de PAK actúan mediante la disminución de la transcripción y/o traducción de PAK. Un inhibidor de PAK en algunas modalidades disminuye la transcripción y/o traducción de PAK. Por ejemplo, en algunas modalidades, la modulación de la transcripción o traducción de PAK ocurre a través de la administración de inhibidores específicos o no específicos de la transcripción o traducción de PAK. En algunas modalidades, los factores de proteína o no proteína que se unen a la región anterior del gen de PAK o la 5′ UTR de un ARNm de PAK se someten a ensayo para determinar su efecto en la transcripción o traducción usando ensayos de transcripción y traducción (véase, por ejemplo, Baker, et ál. (2003) *J. Biol. Chem*. 278: 17876-17884; Jiang et ál. (2006) *J. Chromatography A* 1133: 83-94; Novoa et ál. (1997) *Biochemistry* 36: 7802-7809; Brandi et ál. (2007) *Methods Enzymol.* 431: 229-267). Los inhibidores de PAK incluyen factores o proteínas de unión de ADN o ARN que reducen el nivel de transcripción o traducción o versiones modificadas de estas. En otras modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un agente que es una forma modificada (por ejemplo, forma mutante o forma químicamente modificada) de una proteína u otro compuesto que regula de forma positiva la transcripción o traducción de

PAK, donde la forma modificada reduce la transcripción o traducción de PAK. En aun otras modalidades, un inhibidor de transcripción o traducción es un antagonista de una proteína o compuesto que regula de forma positiva la transcripción o traducción de PAK, o es un agonista de una proteína que reprime la transcripción o traducción.

Las regiones de un gen diferente a las anteriores del sitio de inicio transcripcional y las regiones de un ARNm diferente a la 5’ UTR (tal como, de modo no taxativo, las regiones 3’ del gen o en la 3’ UTR de un ARNm, o las regiones dentro de las secuencias de intrón ya sea de un gen o ARNm) también incluyen secuencias a las cuales se unen los efectores de transcripción, traducción, procesamiento de ARNm, transporte de ARNm, y estabilidad de ARNm. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un agente de depuración que comprende un polipéptido que tiene homología con una proteína endógena que afecta el procesamiento, transporte o estabilidad de ARNm, o es un antagonista o agonista de una o más proteínas que afectan el procesamiento, transporte o renovación de ARNm, de modo que el inhibidor reduce la expresión de la proteína PAK al interferir con el procesamiento o transporte del ARNm de PAK, o al reducir la semivida del ARNm de PAK. Un agente de

depuración de PAK en algunas modalidades interfiere con el procesamiento o transporte de un ARNm de PAK, o mediante reducción de la semivida de un ARNm de PAK.

Por ejemplo, los agentes de depuración de PAK disminuyen la semivida del ARN y/o de proteína de una isoforma de PAK, por ejemplo, al afectar directamente la estabilidad del ARNm y/o proteína. En determinadas modalidades, los agentes de depuración de PAK provocan que el ARNm y/o proteína PAK sea más accesible y/o susceptible a nucleasas, proteasas, y/o el proteasoma. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con agentes que disminuyen el procesamiento del ARNm de PAK reduciendo de esta forma la actividad de PAK. Por ejemplo, los agentes de depuración de PAK funcionan a nivel del pre-empalme de ARNm, formación del extremo 5’ (por ejemplo, protección), procesamiento del extremo 3’ (por ejemplo, escisión y/o poliadenilación), exportación nuclear y/o asociación con la maquinaria traduccional y/o ribosomas en el citoplasma. En algunas modalidades, los agentes de depuración de PAK provocan una disminución en el nivel de ARNm y/o proteína PAK, la semivida de ARNm y/o proteína PAK en al menos alrededor de 5%, al menos alrededor de 10%, al menos alrededor de 20%, al menos alrededor de 30%, al menos

alrededor de 40%, al menos alrededor de 50%, al menos alrededor de 60%, al menos alrededor de 80%, al menos alrededor de 90%, al menos alrededor de 95%, o sustancialmente 100%.

En algunas modalidades, los agentes de depuración comprenden uno o más ARNi u oligonucleótidos antisentido dirigidos contra uno o más ARN de isoformas de PAK. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con agentes que comprenden una o más ribozimas dirigidas contra uno o más ARN de isoformas de PAK. El diseño, síntesis y uso de construcciones de ARNi, oligonucleótidos antisentido y ribozimas se encuentran en, por ejemplo, in Dykxhoorn et ál. (2003) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 4: 457-467; Hannon et ál. (2004) *Nature* 431: 371-378; Sarver et ál. (1990) *Science* 247:1222-1225; Been et ál. (1986) Cell 47:207-216). En algunas modalidades, las construcciones de ácido nucleico que inducen estructuras helicoidales triples también se introducen en células para inhibir la transcripción del gen de PAK (Helene (1991) *Anticancer Drug Des.* 6:569-584).

Por ejemplo, un agente de depuración en algunas modalidades es una molécula de ARNi o una construcción de ácido nucleico

que produce una molécula de ARNi. Una molécula de ARNi comprende un ARN de cadena doble de al menos alrededor de diecisiete bases que tiene excedentes de cadena simple de 2-3 nucleótidos en cada extremo de la estructura de cadena doble, donde una cadena del ARN de cadena doble es sustancialmente complementario con la molécula de ARN de PAK objetivo cuya regulación por disminución se desea. "Sustancialmente complementario" significa que uno o más nucleótidos dentro de la región de cadena doble no son complementarios al o los nucleótidos de la cadena contraria. La tolerancia de mal apareamientos se evalúa opcionalmente para estructuras de ARNi individuales en función de su capacidad de regular por disminución el ARN o proteína objetivo. En algunas modalidades, se introduce el ARNi en las células como uno o más ARN horquillado corto ("ARNhc") o como una o más construcciones de ADN que se transcriben para producir uno o más ARNhc, donde los ARNhc se procesan dentro de la célula para producir una o más moléculas de ARNi.

Construcciones de ácido nucleico para la expresión de ARNip, ARNhc, ARN antisentido, ribozimas o ácidos nucleicos para generar estructuras helicoidales triples se introducen opcionalmente como moléculas de ARN o como construcciones de ADN recombinante. Se diseñan opcionalmente construcciones de

ADN para reducir la expresión génica de modo que las moléculas de ARN deseadas se expresen en la célula a partir de un promotor que es transcripcionalmente activo en células de mamífero, tales como, por ejemplo, el promotor SV40, el promotor temprano-inmediato de citomegalovirus humano (promotor CMV), o el promotor pol III y/o promotor pol II usando métodos conocidos. Para algunos fines, es preferible usar construcciones de ácido nucleico virales o basadas en plásmidos. Las construcciones virales incluyen de modo no taxativo construcciones retrovirales, construcciones lentivirales o basadas en un poxvirus, un virus del herpes simple, un adenovirus o un virus adeno-asociado (AAV, por sus siglas en inglés).

En otras modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido que disminuye la actividad de PAK. Los inhibidores de proteína y péptido PAK se basan opcionalmente en sustratos naturales de PAK, por ejemplo, cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK, por sus siglas en inglés), cadena ligera reguladora de la miosina (R-MLC), cadena pesada de miosina I, cadena pesada de miosina II, miosina VI, caldesmón, desmina, Op18/estatmina, merlina, filamina A, cinasa LIM (LIMK, por sus siglas en inglés), cortactina, cofilina, Ras, Raf, Mek,

p47(phox), BAD, caspasa 3, receptores de estrógeno y/o progesterona, NET1, Gαz, fosfoglicerato mutasa B, RhoGDI, prolactina, p41Arc, cortactina y/o Aurora-A. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un agente que se basa en una secuencia de PAK, por ejemplo, el dominio autoinhibitorio en la parte de extremo N de la proteína PAK que une el dominio catalítico de una molécula de PAK compañera cuando la molécula de PAK se encuentra en su estado homodimérico (Zhao et ál. (1998) *Mol. Cell Biol.* 18:2153-2163; Knaus et ál. (1998) *J. Biol. Chem.* 273: 21512-21518; Hofman et ál. (2004) *J.Cell Sci.* 117: 4343-4354). En algunas modalidades, los inhibidores polipeptídicos de PAK comprenden miméticos peptídicos, donde el péptido tiene características de unión similares a un sustrato o compañero de unión natural de PAK.

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente compuestos que regulan por disminución el nivel proteico de PAK. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente activan o aumentan la actividad de un regulador anterior o diana posterior de PAK. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente regulan por disminución el nivel proteico de una PAK. En algunos casos

los compuestos descritos en la presente reducen al menos uno de los síntomas relacionados con el trastorno del SNC al reducir la cantidad de PAK en una célula. En algunas modalidades, un compuesto que disminuye los niveles proteicos de PAK en las células también disminuye la actividad de PAK en las células. En algunas modalidades, un compuesto que disminuye los niveles proteicos de PAK no tiene un impacto sustancial en la actividad de PAK en las células. En algunas modalidades, un compuesto que aumenta la actividad de PAK en las células disminuye los niveles proteicos de PAK en las células.

En algunas modalidades, un compuesto que disminuye la cantidad de proteína PAK en las células disminuye la transcripción y/o traducción de PAK o aumenta la tasa de renovación del ARNm o proteína PAK mediante la modulación de la actividad de un efector anterior o regulador posterior de PAK. En algunas modalidades, la expresión de PAK o los niveles de PAK están influenciados por la regulación de la retroalimentación en función de la conformación, modificación química, estado de unión o actividad de PAK. En algunas modalidades, la expresión de PAK o los niveles de PAK están influenciados por la regulación de la retroalimentación en función de la conformación, modificación química, estado de

unión o actividad de moléculas directa o indirectamente activadas por las vías de señalización de PAK. Tal como se usa en la presente "estado de unión" se refiere a cualquiera o una combinación ya sea de PAK, un regulador anterior de PAK, o un efector posterior de PAK que está en estado monomérico o en un complejo oligomérico con sí mismo, o si está unido a otros polipéptidos o moléculas. Por ejemplo, un objetivo posterior de PAK, cuando está fosforilado por PAK, en algunas modalidades directa o indirectamente regula por disminución la expresión de PAK o disminuye la semivida del ARNm o proteína PAK. Las dianas posteriores de PAK incluyen, de modo no taxativo: cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), cadena ligera reguladora de la miosina (R-MLC), cadena pesada de miosina I, cadena pesada de miosina II, miosina VI, caldesmón, desmina, Op18/estatmina, merlina, filamina A, cinasa LIM (LIMK), Ras, Raf, Mek, $p47^{phox}$, BAD, caspasa 3, receptores de estrógeno y/o progesterona, NET1, Gαz, fosfoglicerato mutasa B, RhoGDI, prolactina, $p41^{Arc}$, cortactina y/o Aurora-A. Los reguladores por disminución de los niveles de PAK incluyen objetivos posteriores de PAK o fragmentos de esta en estado fosforilado y objetivos posteriores de PAK o fragmentos de esta en estado hiperfosforilado.

Un fragmento de un objetivo posterior de PAK incluye cualquier fragmento con una secuencia de aminoácidos al menos 80% a 100%, por ejemplo, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o cualquier otro porcentaje desde alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntica a una secuencia de al menos cinco, al menos diez, al menos veinte, al menos treinta, al menos cuarenta, al menos cincuenta, al menos sesenta, al menos sesenta, al menos ochenta, al menos noventa, o al menos 100 aminoácidos contiguos del regulador posterior, donde el fragmento del objetivo posterior de PAK es capaz de regular por disminución la expresión de ARNm o proteína PAK o aumentar la renovación de ARNm o proteína PAK. En algunas modalidades, el fragmento de un regulador posterior de PAK comprende una secuencia que incluye un sitio de fosforilación reconocido por PAK, donde el sitio está fosforilado.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un compuesto que disminuye el nivel de PAK incluyendo un péptido, polipéptido, o molécula pequeña que inhibe la desfosforilación de un objetivo posterior de PAK, de modo que la fosforilación del objetivo posterior permanece a un nivel que conduce a la regulación por disminución de los niveles de PAK.

En algunas modalidades, la actividad de PAK se reduce o inhibe mediante la activación y/o inhibición de un regulador anterior y/o diana posterior de PAK. En algunas modalidades, la expresión proteica de una PAK se regula por disminución. En algunas modalidades, la cantidad de PAK en una célula disminuye. En algunas modalidades, un compuesto que disminuye los niveles proteicos de PAK en las células también disminuye la actividad de PAK en las células. En algunas modalidades, un compuesto que disminuye los niveles proteicos de PAK no disminuye la actividad de PAK en las células. En algunas modalidades, un compuesto que aumenta la actividad de PAK en las células disminuye los niveles proteicos de PAK en las células.

Factores tróficos

En algunas modalidades, un inhibidor de PAK o composición de este descrito en la presente se administra en combinación con un agente trópico que incluye, a modo de ejemplo, el factor nervioso derivado de células gliales (GDNF), factor nervioso derivado del cerebro (BDNF) o similares.

Antioxidantes

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer cáncer, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno o más antioxidantes o métodos para tratar el trastorno SNC en cualquier combinación. En algunas modalidades, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente que está tomando o se le ha recetado un antioxidante. Ejemplos de antioxidantes útiles en los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen, entre otros, ubiquinona, extracto de ajo envejecido, curcumina, ácido lipoico, betacaroteno, melatonina, resveratrol, extracto de Grinko biloba, vitamina C, vitamina E o similares.

Compuestos atenuantes de las metalproteínas

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer cáncer, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno o más agentes atenuantes de las metalproteínas o métodos para tratar el cáncer en cualquier combinación. En algunas modalidades, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un agente

atenuante de malproteínas. Ejemplos de agente atenuantes de las malproteínas útiles en los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen, entre otros, 8-hidroxiquinolina, iodocloridroxiquina o similares y derivados de estos.

Inhibidores de la beta secretasa

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer cáncer, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno o más inhibidores de la beta secretasa o métodos para tratar el cáncer en cualquier combinación. En algunas modalidades, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un inhibidor de la beta secretasa. Ejemplos de inhibidores de la beta secretasa útiles en los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen, entre otros, LY450139, compuestos 2-aminoquinazolinas descritos en J.Med. Chem. 50 (18): 4261-4264, inhibidores de la beta secretasa descritos en la presente se incorporan a la presente mediante referencia o similar.

Inhibidores de la gamma secretasa

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer cáncer, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno o más inhibidores de la gamma secretasa o métodos para tratar el cáncer en cualquier combinación. En algunas modalidades, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un inhibidor de la gamma secretasa. Ejemplos de inhibidores de la gamma secretasa en los métodos y composiciones descritas en la presente incluyen, entro otros, LY-411575, ácido propanoico(2*S*)-2-hidroxi-3-metil-*N*-((1*S*)-1-metil-2-{[(1*S*)-3-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina-1-il]amino}-2-oxoetil)butanamida (semagacestat), (*R*)-2-(3-Fluoro-4-fenilfenil) (Tarenflurbil) o similares.

Anticuerpos

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer cáncer, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno o más anticuerpos o métodos para tratar el cáncer en cualquier combinación. En algunas modalidades, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un

paciente al que se le ha recetado un anticuerpo Abeta. Ejemplos de anticuerpos útiles en los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen, entre otros, un anticuerpo Abeta (por ejemplo, bapineuzumab), anticuerpos PAK (por ejemplo, ABIN237914) o similares.

Otros agentes

En algunas modalidades, uno o más inhibidores de PAK se usan en combinación con uno o más agentes que modulan la morfología de la espina dendrítica o función sináptica. Ejemplos de agentes que modulan la morfología de la espina dendrítica incluyen minociclina, factores tróficos (por ejemplo, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico derivado de células gliales) o anestésicos que modulan la motilidad de la espina o similares. En algunas modalidades, uno o más inhibidores de PAK se usan en combinación con uno o más agentes que modulan el conocimiento. En algunas modalidades, un segundo agente terapéutico es un agente nootrópico que mejora el conocimiento. Ejemplos de agentes nootrópicos incluyen, de modo no taxativo, piracetam, pramiracetam, oxiracetam y aniracetam.

Facilitadores de la barrera hematoencefálica

En algunos casos, un inhibidor de PAK se administra opcionalmente en combinación con un facilitador de la barrera hematoencefálica. En determinadas modalidades, un agente que facilita el transporte de un inhibidor de PAK está unido covalentemente al inhibidor de PAK. En algunos casos, los inhibidores de PAK descritos en la presente se modifican por enlace covalente a un portador lipofílico o co-formulación con un portador lipofílico. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK se une covalentemente a un portador lipofílico, como, por ejemplo, DHA o un ácido graso. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK se une covalentemente a partículas artificiales de lipoproteína de baja densidad. En algunos casos, los sistemas de portador facilitan el pasaje de inhibidores de PAK descritos en la presente a través de la barrera hematoencefálica e incluyen, de modo no taxativo, el uso de un sistema redox de portador de sal de piridinio dihidropiridina para la administración de una especie de fármaco a través de la barrera hematoencefálica. En algunos casos, un inhibidor de PAK descrito en la presente se acopla a un derivado de fosfonato lipofílico. En determinados casos, los inhibidores de PAK descritos en la presente se conjugan en polímeros/oligómeros

de PEG o derivados y análogos de aprotinina. En algunos casos, un aumento en la entrada de un inhibidor de PAK descrito en la presente a través de la barrera hematoencefálica se logra modificando un inhibidor de PAK descrito en la presente (por ejemplo, reduciendo o aumentando la cantidad de grupos con carga del compuesto) y mejorando la afinidad por un transportador de la barrera hematoencefálica. En determinados casos, un inhibidor de PAK se coadministra con un agente que reduce o inhibe el caudal a través de la barrera hematoencefálica, por ejemplo, un inhibidor del caudal mediado por bomba de P-glicoproteína (PGP) (por ejemplo, ciclosporina, SCH66336 (lonafarnib, Schering)).

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con, por ejemplo, compuestos descritos en las patentes estadounidenses 5,863,532, 6,191,169, 6,248,549 y 6,498,163; solicitudes de patente estadounidenses 200200045564, 20020086390, 20020106690, 20020142325, 20030124107, 20030166623, 20040091992, 20040102623, 20040208880, 200500203114, 20050037965, 20050080002 y 20050233965, 20060088897; publcación de patente EP 1492871; publicación de patente PCT WO 9902701; publicación de patente PCT WO 2008/047307; Kumar et ál., (2006), *Nat. Rev. Cancer*, 6:459 y Eswaran *et ál.*,

(2007), *Structure*, 15:201-213, todos los cuales se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia por la descripción de inhibidores de cinasa y/o inhibidores de PAK descritos allí.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con compuestos que incluyen, de modo no taxativo, BMS-387032; SNS-032; CHI4-258; TKI-258; EKB-569; JNJ-7706621; PKC-412; estaurosporina; SU-14813; sunitinib; N-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-7-metoxi-6-(3-morfolin-4-ilpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), VX-680; MK-0457; combinaciones de estos o sales, profármacos de estos.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntica, por ejemplo, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o cualquier otro porcentaje de alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos que sigue:

HTIHVGFDAVTGEFTGMPEQWARLLQTSNITKSEQKKNPQAVLDVLEFYNSKKTSNSQ KYMSFTDKS

La secuencia anterior corresponde a los aminoácidos 83-149 del polipéptido del dominio autoinhibidor de PAK (PAD, por sus siglas en inglés) de polipéptidos PAK1 como se describe en, por ejemplo, Zhao et ál (1998). En algunas modalidades, el inhibidor de PAK es una proteína de fusión que comprende la secuencia de aminoácidos de PAD descrita anteriormente. En algunas modalidades, para facilitar la penetración celular, el polipéptido de fusión (por ejemplo de extremo N o extremo C) también comprende una secuencia de aminoácidos de dominio de transducción de proteína polibásica (PTD, por sus siglas en inglés), por ejemplo: RKKRRQRR; YARAAARQARA; THRLPRRRRRR o GGRRARRRRRR.

En algunas modalidades, para mejorar la absorción en el cerebro, el polipéptido de fusión comprende además un anticuerpo receptor de la insulina humana como se describe en la solicitud de patente estadounidense n.° de serie 11/245,546.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un inhibidor del péptido que comprende una secuencia de al menos 60% a 100%, por ejemplo, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 92%, 93%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o cualquier otro porcentaje de alrededor de 60% a alrededor de 100% idéntico a la siguiente secuencia de aminoácidos: PPVIAPREHTKSVYTRS como se describe en, por ejemplo, Zhao *et ál* (2006), *Nat Neurosci*, 9(2):234-242. En algunas modalidades, la secuencia de péptido también comprende una secuencia de aminoácidos de PTD como se describe anteriormente.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 80% a 100%, por ejemplo, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o cualquier otro porcentaje de alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntico a la proteína FMRP1 (n.° de acceso GenBank Q06787), donde el polipéptido puede unirse a un PAK (por ejemplo, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5 y/o PAK6). En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 80% a 100%, por ejemplo, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o cualquier otro porcentaje de alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntica a la proteína FMRP1 (n.° de acceso GenBank Q06787), donde el polipéptido se puede unir a una PAK de Grupo I, tal como, por ejemplo, PAK 1 (véase, por

ejemplo, Hayashi *et ál* (2007), *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(27):11489-11494. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido que comprende un fragmento de proteína FMRP1 humana con una secuencia de aminoácidos al menos 80% a 100%, por ejemplo, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o cualquier otro porcentaje de alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntica a la secuencia de aminoácidos 207-425 de la proteína FMRP1 humana (es decir, que comprende los dominios KH1 y KH2), donde el polipéptido se puede unir a PAK1.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 80% a 100%, por ejemplo, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o cualquier otro porcentaje de alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntica a al menos a cinco, al menos diez, al menos veinte, al menos treinta, al menos cuarenta, al menos cincuenta, al menos sesenta, al menos setenta, al menos ochenta, al menos noventa aminoácidos contiguos de la proteína huntingtina (htt) (n.° de acceso GenBank NP 002102, gi 90903231), donde el polipéptido se puede unir a una PAK del Grupo 1 (por ejemplo, PAK1, PAK2 y/o PAK3). En algunas

modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 80% a 100%, por ejemplo, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o cualquier otro porcentaje de alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntica al menos a una parte de la proteína huntingtina (htt) (n.° de acceso GenBank NP 002102, gi 90903231), donde el polipéptido se puede unir a PAK1. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido que comprende un fragmento de proteína huntingtina humana con una secuencia de aminoácidos al menos 80% a 100%, por ejemplo, 85%, 90%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o cualquier otro porcentaje de alrededor de 80% a alrededor de 100% idéntica a una secuencia de al menos a cinco, al menos diez, al menos veinte, al menos treinta, al menos cuarenta, al menos cincuenta, al menos sesenta, al menos setenta, al menos ochenta, al menos noventa o al menos 100 aminoácidos contiguos de la proteína huntingtina humana que es exterior a la secuencia codificada por el exon 1 del gen de htt (es decir, el fragmento que no contiene dominios de poliglutamato), donde el polipéptido se une a PAK. En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido

que comprende un fragmento de proteína huntingtina humana con una secuencia de aminoácidos al menos 80% idéntica a una secuencia de la proteína huntingtina humana que es exterior a la secuencia codificada por el exon 1 del gen de htt (es decir, un fragmento que no contiene dominios de poliglutamato), donde el polipéptido se une a PAK1.

En algunos casos, los compuestos de Fórmula I-IV y A-D se administran opcionalmente en combinación con un polipéptido que se administra a una o más regiones cerebrales de un individuo mediante la administración de un vector de expresión viral, por ejemplo, un vector AAV, un vector lentiviral, un vector adenoviral, o un vector HSV. Se describen una cantidad de vectores virales para la administración de proteínas terapéuticas en, por ejemplo, las patentes estadounidenses N.° 7,244,423, 6,780,409, 5,661,033. En algunas modalidades, el polipéptido del inhibidor de PAK a expresarse está controlado por un promotor inducible (por ejemplo, un promotor que contiene un operador tet). Los vector de expresión viral inducibles incluyen, por ejemplo, aquellos descritos en la patente estadounidense N.° 6,953,575. La expresión inducible de un polipéptido de inhibidor de PAK permite aumentos reversibles y estrictamente controlados de la expresión del polipéptido de inhibidor de

PAK al variar la dosis de un agente inductor (por ejemplo, tetraciclina) administrado a un individuo.

Cualquier combinación de uno o más inhibidores de PAK y un segundo agente terapéutico es compatible con cualquier método descrito aquí. Las composiciones de inhibidor de PAK descritas en la presente también se utilizan opcionalmente en combinación con otros reactivos terapéuticos que se seleccionan por su valor terapéutico para el trastorno a tratar. En general, las composiciones descritas en la presente y en modalidades en la que se utiliza la terapia de combinación, no tienen por qué administrarse en la misma composición farmacéutica y debido a distintas características físicas y químicas, pueden administrarse opcionalmente mediante distintas vías. Generalmente, la administración inicial se lleva a cabo de acuerdo con los protocolos establecidos y luego en función de los efectos observados, la dosificación y los momentos de administración posteriormente modificados.

En determinados casos, es apropiado administrar al menos una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo únicamente, si uno de los efectos secundarios que experimenta un paciente al

recibir una de las composiciones de inhibidor de PAK descrita aquí son las nauseas, entonces es adecuado administrar un agente contra las nauseas junto con un agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, se mejora la eficacia terapéutica de un inhibidor de PAK por medio de la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí mismo tiene un beneficio terapéutico mínimo pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencian todos los beneficio terapéuticos al paciente). O, a modo de ejemplo únicamente, el beneficio experimentado por un paciente puede verse aumentado por la administración de un inhibidor de PAK con otro agente terapéutico (que también incluye una pauta posológica terapéutica) que también tiene un beneficio terapéutico. En todo caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, el beneficio general experimentado por el paciente es o simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente experimenta un beneficio sinérgico.

Las dosificaciones terapéuticamente eficaces varían cuando los fármacos se utilizan en combinaciones de tratamiento. Los métodos adecuados para determinar en forma experimental las dosificaciones de fármacos terapéuticamente eficaces y otros fármacos incluyen, por ejemplo, el uso de la dosificación

metro nómica, es decir, proporcionar dosis más frecuentes y más bajas para minimizar los efectos secundarios tóxicos. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que comienzan y se detienen en distintos momentos para ayudar en el manejo clínico de los pacientes.

En todo caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es un inhibidor de PAK descrito en la presente) se administran en cualquier orden o incluso en forma simultánea. Si se hace en forma simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una forma unificada única o en múltiples formas (a modo de ejemplo únicamente, como una única píldora o como dos píldoras separadas). En algunas modalidades, se administra uno de los agentes terapéuticos en múltiples dosis o ambos se administran en múltiples dosis. Si no se hace en forma simultánea, el tiempo entre las múltiples dosis varía opcionalmente entre cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los métodos, las composiciones y las formulaciones de combinación no se limitan al uso de dos agentes solamente; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas.

Los agentes farmacéuticos que componen la terapia de

combinación divulgada en la presente son opcionalmente una forma de dosificación combinada o formas de dosificación separadas dirigidas sustancialmente a la administración simultánea. Los agentes farmacéuticos que conforman la terapia de combinación también se administran opcionalmente en forma secuencial, ya sea con un compuesto terapéutico administrado mediante una pauta posológica que requiere una administración de dos etapas. La pauta posológica de administración de dos etapas requiere, opcionalmente, de una administración secuencial de los agentes activos o de la administración espaciada de agentes activos separados. El período de tiempo entre las múltiples etapas de administración oscila entre unos pocos minutos y varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, como la potencia, la solubilidad, la biodisponibilidad, la vida media plasmática y el perfil cinético del agente farmacéutico. Se utiliza opcionalmente la variación circadiana de la concentración molecular diana para determinar el intervalo de dosificación óptimo.

Además, un inhibidor de PAK se utiliza opcionalmente en combinación con los procedimientos que proporcionan beneficios adicionales o sinergísticos al paciente. A modo de ejemplo únicamente, se espera que los pacientes encuentren

beneficios terapéuticos y/o profilácticos en los métodos descritos en la presente, donde la composición farmacéutica de un inhibidor de PAK y/o las combinaciones con otras terapias se combinan con pruebas genéticas para determinar si ese individuo es portador de un gen mutante que guarda relación con determinadas enfermedades o afecciones.

Un inhibidor de PAK y la/s terapia/s adicional/es se administran opcionalmente antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección y el tiempo para administrar la composición que contiene un inhibidor de PAK varía en algunas modalidades. Por lo tanto, por ejemplo, se utiliza el inhibidor de PAK como un profiláctico y se administra continuamente a individuos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de evitar la aparición de la enfermedad o afección. Los inhibidores de PAK y las composiciones se administran opcionalmente a un individuo durante o lo antes posible luego de la aparición de los síntomas. La administración de los compuestos se inicia opcionalmente dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, preferentemente dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, más preferentemente dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas y más preferentemente dentro de las 3 horas de la

aparición de los síntomas. La administración inicial se realiza opcionalmente a través de cualquier vía práctica, como por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección en bolo, una infusión de 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una pastilla, una cápsula, un parche transdérmico, una vía oral y similares o combinaciones de estos. Un inhibidor de PAK se administra opcionalmente tan pronto como sea viable luego que se detecta o se sospecha la aparición de una enfermedad o afección y durante un período de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, como por ejemplo, desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 meses. La duración del tratamiento varía opcionalmente para cada individuo y la duración se determina entonces utilizando criterios conocidos. Por ejemplo, el inhibidor de PAK o una formulación que contenga el inhibidor de PAK se administra durante al menos 2 semanas, preferentemente desde aproximadamente 1 mes y aproximadamente 5 años y más preferentemente desde aproximadamente 1 mes y aproximadamente 3 años.

En algunas modalidades, la elección particular de los compuestos depende del diagnóstico de los médicos tratantes y de sus juicios sobre la afección de un individuo y el protocolo de tratamiento adecuado. Los compuestos se

administran al mismo tiempo (por ejemplo, de forma simultánea, esencialmente de forma simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, la afección de un individuo y la elección real de los compuestos usados. En determinados casos, la determinación del orden de la administración y la cantidad de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, se basa en una evaluación de la enfermedad que se está tratando y de la condición del individuo.

En algunas modalidades, las dosificaciones terapéuticamente eficaces varían cuando los fármacos se utilizan en combinaciones de tratamiento. Se describen en la bibliografía los métodos para determinar en forma experimental las dosificaciones de fármacos terapéuticamente eficaces y otros agentes para usar en las pautas posológicas de tratamiento de combinación.

En algunas modalidades de las terapias de combinación descritas en la presente, las dosificaciones de los compuestos coadministradas varía dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la

enfermedad o afección que se está tratando, entre otros. Además, cuando se coadministra uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en la presente se administra opcionalmente ya sea de forma simultánea con los agentes biológicamente activos o en forma secuencial. En determinados casos, si se administra en forma secuencial, el médico tratante decidirá la secuencia adecuada del compuesto terapéutico descrito en la presente en combinación con el agente terapéutico adicional.

Los múltiples agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito en la presente) se pueden administrar opcionalmente en cualquier orden o incluso en forma simultánea. Si se hace en forma simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una forma unificada única o en formas múltiples (a modo de ejemplo únicamente, ya sea como una única píldora o como dos píldoras separadas). En determinados casos, uno de los agentes terapéuticos se administra opcionalmente en múltiples dosis. En otros casos, ambos se administran opcionalmente en múltiples dosis. Si no se hace en forma simultánea, el tiempo entre las múltiples es cualquier tiempo adecuado, por ejemplo, más de cero semanas a menos de cuatro semanas. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional se

utiliza para lograr revertir o mejorar los síntomas del cáncer, con lo cual el agente terapéutico en la presente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las Fórmulas I-IV y A-D) se administra posteriormente. Además, los métodos, las composiciones y las formulaciones de combinación no son para limitar el uso de dos agentes solamente; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas (incluyendo dos o más compuestos descritos en la presente).

En determinadas modalidades, una pauta de posología de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la o las condiciones para las cuales se busca alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece un individuo así también como la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica de un individuo. Por lo tanto, en varias modalidades, la pauta posológica de dosificación empleado en la realidad varía y se aparta de las pautas posológicas de dosificación establecidas en la presente.

Trastornos del SNC

Se proporcionan en la presente métodos para tratar los trastornos del SNC que comprenden la administración de una

cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de cinasa activado por p21 (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D) a un individuo que lo necesita. En algunas modalidades de los métodos que se proporcionan en la presente, la administración de un inhibidor de la cinasa activada por p21 alivia o invierte uno o más síntomas de comportamiento (por ejemplo, aislamiento social, despersonalización, pérdida de apetito, pérdida de higiene, delirio, alucinaciones, depresión, afecto plano, abulia, anhedonia, alogia, la sensación de ser controlado por fuerzas exteriores o similares) de un trastorno del SNC (por ejemplo, síntomas negativos de la esquizofrenia). En algunas modalidades de los métodos que se proporcionan en la presente, la administración de un inhibidor de la cinasa activada por p21 (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D) mejora o invierte uno o más síntomas negativos y/o deterioro del conocimiento asociado con un trastorno del SNC (por ejemplo, el deterioro de la función ejecutiva, la comprensión, la inferencia, la toma de decisiones, la planificación, el aprendizaje o la memoria asociada con la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, el SXF (síndrome X frágil), el autismo o similares).

En la presente también se proporcionan métodos para la modulación de la morfología de la espina dendrítica y/o función sináptica que comprenden administrarle a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individio que padece o se sospercha que padece esquizofrenia, Parkinson, Alzheimer, epilepsia o similar) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D). En algunas modalidades, la modulación de la morfología de la espina dendrítica y/o la función sináptica alivia o invierta los síntomas negativos y/o el deterioro cognitivo asociado con un trastorno del SNC. En algunas modalidades, la modulación de la morfología de la espina dendrítica y/o la función sináptica detiene o retrasa el deterioro adicional de los síntomas asociados con un trastorno del SNC (por ejemplo, el avance de las discapacidades cognitivas y/o la pérdida de las funciones corporales). En algunas modalidades, la modulación de la morfología de la espina dendrítica y/o la función sináptica estabiliza o revierte los síntomas de la enfermedad (por ejemplo, reduce la frecuencia de los ataques epilépticos, estabiliza el deterioro cognitivo leve y previene el avance de la demencia temprana). En algunas modalidades de los métodos que se proporcionan en la presente, la administración de un inhibidor de la cinasa activada por p21 detiene o

demora la pérdida progresiva de memoria y/o conocimiento asociada con un trastorno del SNC (por ejemplo, Alzheimer). En la presente se proporcionan métodos para la modulación de la función sináptica o plasticidad sináptica que comprenden administrarle a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un invididuo que padece o se sospecha que tiene algún trastorno del SNC descrito en la presente) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D). La modulación de la función o plasticidad sináptica incluye, por ejemplo, aliviar o invertir los defectos en PLP, DLP o similares.

Los defectos en PLP incluyen, por ejemplo, un aumento en PLP o una disminución en PLP en cualquier región del cerebro en un individuo que padece o se sospecha que tiene el trastorno del SNC. Los defectos en DLP incluyen, por ejemplo, una disminución de DLP o un aumento en DLP en cualquier región del cerebro (por ejemplo, el lóbulo temporal, lóbulo parietal, corteza frontal, giro cingulado, corteza prefrontal, corteza o hipocampo o cualquier otra región en el cerebro o una combinación de estos) en un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC.

En algunas modalidades de los métodos, la administración de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D) modula la función sináptica (por ejemplo, transmisión y/o plasticidad sináptica) aumentando la potenciación a largo plazo (PLP) en un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D) a un individuo que lo necesita modula la función sináptica (por ejemplo, transmisión y/o plasticidad sináptica) aumentando la potenciación a largo plazo (PLP) en la corteza prefrontal o la corteza o el hipocampo o cualquier otra región del cerebro o una combinación de estos. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK modula la función sináptica (por ejemplo, transmisión y/o plasticidad sináptica) disminuyendo la depresión a largo plazo (DLP) en un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK a un individuo que lo necesita modula la función sináptica (por ejemplo, transmisión y/o plasticidad sináptica) disminuyendo la depresión a largo plazo (DLP) en el lóbulo temporal, lóbulo

parietal, la corteza frontal, el giro cingulado, la corteza prefrontal, la corteza o el hipocampo o cualquier otra región del cerebro o una combinación de estos.

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK invierte los defectos de la función sináptica (es decir, transmisión sináptica y/o plasticidad sináptica, inducida por oligómeros o dímeros de Abeta solubles. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK invierte los defectos de la función sináptica (es decir, transmisión sináptica y/o plasticidad sináptica, inducida por oligómeros de Abeta insolubles y/o placas que contienen Abeta.

En la presente se proporcionan métodos para la estabilización de la plasticidad sináptica que comprenden administrarle a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D). En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK estabiliza PLP o DLP luego de la inducción (por ejemplo, por estimulación de

impulso de theta, estimulación de alta frecuencia de PLP, estimulación de baja frecuencia (por ejemplo, 1 Hz) de DLP).

En la presente se proporcionan métodos para la estabilización de la transmisión sináptica que comprenden administrarle a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D). En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK estabiliza PLP o DLP luego de la inducción (por ejemplo, por estimulación de impulso de theta, estimulación de alta frecuencia de PLP, estimulación de baja frecuencia (por ejemplo, 1 Hz) de DLP).

En la presente también se proporcionan métodos para aliviar o invertir la hipofrontalidad de la corteza mientras se realiza una tarea cognitiva que comprende administrarle a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D). En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK a un individuo que

padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC alivia los déficits en la corteza frontal, por ejemplo déficits en la activación de la corteza frontal, durante el desarrollo de una tarea cognitiva (por ejemplo, un test de clasificación de cartas de Wisconsin, mini examen de estado mental (MMSE), batería cognitiva MATRICS, puntuación BACS, escala de evaluación de enfermedad de Alzheimer - subescala cognitiva (ADAS-Cog), escala de evaluación de enfermedad de Alzheimer - subescala de comportamiento (ADAS-Behav), prueba de conocimiento verbal Hopkins revisada o similares) y mejora la puntuación de conocimiento del individuo.

En la presente se proporcionan métodos para invertir las anormalidades de la morfología de la espina dendrítica o la función sináptica provocadas por mutaciones en los genes de alto riesgo (por ejemplo, mutaciones en proteína precursora amiloidea (APP), mutaciones en presenilina 1 y 2, el alelo epsilon4, el alelo 91bp en la región telomérica de 12q, gen de la Apolipoproteína E-4 (APOE4), gen SORL1, gen de la reelina, gen DISC1 o cualquier otro alelo de alto riesgo) que comprende administrarle a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas I-IV y A-D). En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la

administración profiláctica de un inhibidor de PAK a un individuo que tiene alto riesgo de desarrollar un trastorno del SNC (por ejemplo, una mutación en un gen DISC1 predispone al individuo a la esquizofrenia, una mutación en un gen APOE4 predispone al individuo a la enfermedad de Alzheimer) revierte las malformaciones en la morfología de la espina dendrítica y/o la función sináptica y previene el desarrollo del trastorno del SNC.

En la presente se proporcionan métodos para estabilizar, reducir o invertir anormalidades en la morfología de la espina dendrítica o función sináptica que son provocados por una mayor activación de PAK en la sinapsis, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D) a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC). En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el aumento de la activación de PAK en la sinapsis es provocado por Abeta. En algunos casos, una mayor activación de PAK en la sinapsis es provocado por la redistribución de PAK del citosol a la sinapsis. En algunas modalidades de los métodos que se describen en la presente, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de

un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D) a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC) reduce o evita la redistribución de PAK del citosol a la sinapsis en neuronas, estabilizando, reduciendo o invirtiendo así las anormalidades en la morfología de la espina dendrítica o función sináptica que son provocadas por una mayor activación de PAK en la sinapsis.

En la presente se proporcionan métodos para demorar el inicio del trastorno del SNC que comprenden administrarle a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individuo que tiene un alelo de alto riesgo para un NC) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D). En la presente se proporcionan métodos para demorar la pérdida de densidad de espina dendrítica que comprenden administrarle a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individuo que tiene un alelo de alto riesgo para el trastorno del SNC) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK. En la presente se proporcionan métodos para la modulación de la densidad de la espina, forma, longitud de la espina, volumen de la cabeza de la espina o diámetro del cuello de la espina o similares que comprenden administrarle a un individuo que

lo necesita (por ejemplo, un individuo que padece o se sospecha que tiene el trastorno del SNC) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D). En la presente se proporcionan métodos para modular la relación de espinas dendríticas maduras a espinas dendríticas inmaduras que comprenden administrarle a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK. En la presente se proporcionan métodos para modular la relación del volumen de cabeza de las espinas dendríticas a la longitud de las espinas dendríticas que comprenden administrarle a un individuo que lo necesita (por ejemplo, un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC) una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D).

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK (por ejemplo, una dosis de mantenimiento de un inhibidor de PAK) reduce la incidencia de la reaparición de uno o más síntomas o patologías en un individuo (por ejemplo, reaparición de episodios psicóticos, ataques epilépticos o similares). En

algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK provoca la inhibición sustancialmente completa de PAK y restituye la morfología de la espina dendrítica y/o la función sináptica a niveles normales. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK provoca la inhibición parcial de PAK y restituye la morfología de la espina dendrítica y/o la función sináptica a niveles normales.

En la presente se proporcionan métodos para estabilizar, reducir o invertir el debilitamiento neuronal y/o atrofia del tejido nervioso y/o degeneración del tejido nervioso asociado con un trastorno del SNC. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK a un individuo que padece o se sospecha que tiene el síndrome del X frágil estabiliza, alivia o invierte el debilitamiento neuronal y /o atrofia y/o degeneración en el lóbulo temporal, lóbulo parietal, corteza frontal, el giro cingulado o similares. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK a un individuo que padece o se sospecha que tiene un trastorno del SNC (por ejemplo, Alzheimer, Parkinson o similares) estabiliza, reduce o invierte los déficits en la

memoria y/o el conocimiento y/o el control de las funciones corporales.

En algunos casos, el trastorno del SNC se asocia con una disminución en la densidad de la espina dendrítica. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK aumenta la densidad de la espina dendrítica. En algunas modalidades, el trastorno del SNC se asocia con un aumento en la longitud de la espina dendrítica. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK disminuye la longitud de la espina dendrítica. En algunos casos, el trastorno del SNC se asocia con una disminución en el diámetro del cuello de la espina dendrítica. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK aumenta el diámetro del cuello de la espina dendrítica. En algunos casos, el trastorno del SNC se asocia con una disminución en el diámetro de cabeza de la espina dendrítica y/o área de superficie de la cabeza de espina dendrítica y/o volumen de cabeza de espina dendrítica. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK disminuye el diámetro de la cabeza de espina

dendrítica y/o volumen de cabeza de espina dendrítica y/o área de superficie de cabeza de espina dendrítica.

En algunos casos, el trastorno del SNC se asocia con un aumento en las espinas inmaduras y una disminución en las espinas maduras. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK modula la relación de espinas inmaduras a espinas maduras. En algunos casos, el trastorno del SNC se asocia con un aumento en las espinas cortas y gruesas y una disminución en las espinas con forma de hongo. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK modula la relación de espinas cortas y gruesas a espinas con forma de hongo.

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la administración de un inhibidor de PAK modula una relación espina:cabeza, por ejemplo, la relación del volumen de la espina al volumen de la cabeza, relación de la longitud de una espina al diámetro de cabeza de la espina, relación del área de superficie de una espina al área de superficie de la cabeza de una espina o similares, en comparación con una relación de espina:cabeza en ausencia de un inhibidor de PAK. En determinadas modalidades, un inhibidor de PAK adecuado

para los métodos descritos en la presente modula el volumen de la cabeza de la espina, el ancho de la cabeza de la espina, el área de superficie de la cabeza de la espina, la longitud del eje de la espina, el diámetro del eje de la cabeza o una combinación de estos. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un método para modular el volumen de una cabeza de espina, el ancho de una cabeza de espina, el área de superficie de una cabeza de espina, la longitud de un eje de espina, el diámetro de un eje de espina o una combinación de estos, mediante el contacto de una neurona que comprende la espina dendrítica con una cantidad eficaz de un inhibidor de PAK descrito en la presente. En modalidades específicas, la neurona entra en contacto con el inhibidor de PAK *in vivo*.

La terapia de combinación para el tratamiento de los trastornos del SNC

En algunas modalidades, uno o más inhibidores de PAK se utilizan en combinación con uno o más agentes terapéuticos para tratar un individuo que padece un trastorno del SNC. La combinación de los inhibidores de PAK con un segundo agente terapéutico (por ejemplo, un agente antipsicótico típico o atípico, un antagonista mGluR1, un antagonista mGluR5, un

potenciador mGluR5, un agonista mGluR2, un agonista o potenciador receptor nicótico alfa 7, un antioxidante, un neuroprotector, un factor trófico, un anticolinérgico, un inhibidor de la beta secretasa, un agente contra el cáncer, o similares) permite que se utilice una dosis reducida de ambos agentes de este modo, reduce la probabilidad de efectos secundarios asociados con las monoterapias de dosis más elevadas. En una modalidad, se reduce la dosis de un segundo agente activo en la terapia de combinación al menos 50 % en relación con la dosis de monoterapia correspondiente, mientras que la dosis del inhibidor de PAK no se reduce en relación con la dosis de monoterapia; en modalidades adicionales, la reducción en la dosis de un segundo agente activo es de al menos 75 %; y aún en una modalidad adicional, la reducción en la dosis de un segundo agente activo es de al menos 90 %. En algunas modalidades, el segundo agente terapéutico se administra en la misma dosis como la dosis de monoterapia y la adición de un inhibidor de PAK la pauta posológica del tratamiento mejora los síntomas de un trastorno del SNC que no son tratados mediante la monoterapia con el segundo agente terapéutico. Los síntomas y el criterio de diagnóstico para todas las afecciones mencionadas anteriormente se describen en detalle en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual de Diagnóstico

y Estadística de los Trastornos Mentales), cuarta edición, Asociación de Psiquiatría de los Estados Unidos (2005) (DSM-IV).

En algunas modalidades, la combinación de un inhibidor de PAK y un segundo agente terapéutico es sinérgica (por ejemplo, el efecto de la combinación es mejor que el efecto de cada uno de los agentes individualmente). En algunas modalidades, la combinación de un inhibidor de PAK y un segundo agente terapéutico es aditiva (por ejemplo, el efecto de la combinación de agentes activos es aproximadamente la misma que el efecto de cada uno de los agentes individualmente). En algunas modalidades, un efecto aditivo se debe al inhibidor de PAK y al segundo agente terapéutico que modula la misma vía de regulación. En algunas modalidades, un efecto aditivo se debe al inhibidor de PAK y al segundo agente terapéutico que modula vías de regulación diferentes. En algunas modalidades, un efecto aditivo se debe al inhibidor de PAK y el segundo agente terapéutico que trata diferentes grupos de síntomas de los trastornos del SNC (por ejemplo, un inhibidor de PAK trata síntomas negativos y el segundo agente terapéutico trata síntomas positivos de esquizofrenia). En algunas modalidades, la administración de un segundo agente terapéutico trata el resto de los síntomas iguales o

diferentes o grupos de síntomas que no se tratan mediante la administración de un inhibidor de PAK solo.

En algunas modalidades, la administración de una combinación de un inhibidor de PAK y un segundo agente terapéutico mitiga los efectos secundarios ocasionados por el segundo agente terapéutico (por ejemplo, los efectos secundarios ocasionados por un agente antipsicótico o un agente nootrópico). En algunas modalidades, la administración del segundo agente terapéutico inhibe el metabolismo de un inhibidor de PAK administrado (por ejemplo, el segundo agente terapéutico bloquea a una enzima hepática que degrada al inhibidor de PAK) de ese modo, incrementa la eficacia de un inhibidor de PAK. En algunas modalidades, la administración de una combinación de un inhibidor de PAK y un segundo agente terapéutico (por ejemplo, un segundo agente que modula la morfología de las espinas detríticas (por ejemplo, la minociclina) mejora el índice terapéutico de un inhibidor de PAK.

Agentes para tratar los trastornos psicóticos

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer un trastorno sicótico (por ejemplo, esquizofrenia) se utiliza

opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno agentes o métodos para tratar un trastorno sicótico en cualquier combinación. En forma alternativa, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un agente para tratar un trastorno psicótico. En algunas modalidades, la administración de un inhibidor de PAK en combinación con un agente antipsicótico tiene un efecto sinérgico y proporciona un resultado terapéutico mejorado en comparación con la monoterapia con un agente antipsicótico o la monoterapia con un inhibidor de PAK. En forma alternativa, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente que no presenta reacción o se lo ha tratado insatisfactoriamente con un agente antipsicótico.

En algunas modalidades, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra junto con un antipsicótico que tiene una actividad antagonista 5-HT2A. En algunas modalidades, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra junto con un antagonista selectivo 5-HT2A. Ejemplos de agentes/tratamientos terapéuticos para tratar un trastorno psicótico incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: antipsicóticos típicos, por ejemplo,

clorpromazina (Largactil, Torazina), Flufenazina (Prolixin), Haloperidol (Haldol, Serenace), Molindona, Tiotixeno (Navane), Tioridazina (Mellaril), Trifluoroperazina (Stelazine), Loxapina, Perfenazina, Proclorperazina (Compazina, Buccastem, Stemetil), Pimozida (Orap), Zuclopentixol; y antipsicóticos atípicos, por ejemplo, LY2140023, Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona, Aripiprazol, Paliperidona, Asenapina, Iloperidona, Sertindola, Zotepina, Amisulprida, Bifeprunox y Melperona.

Agentes para tratar los trastornos del estado de ánimo

Ya sea que un sujeto padezca o corra el riesgo de padecer un trastorno del estado de ánimo (por ejemplo, depresión clínica), una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se utiliza opcionalmente junto con uno o más agentes o métodos para tratar un trastorno del estado de ánimo en cualquier combinación. En forma alternativa, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un agente para tratar un trastorno del estado de ánimo. En forma alternativa, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente que no presenta reacción o se lo ha

tratado insatisfactoriamente con un agente para tratar un trastorno del estado de ánimo.

Ejemplos de agentes/tratamientos terapéuticos para tratar un trastorno del estado de ánimo incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) tales como, citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro, Esipram), fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil, Seroxat), sertralina (Zoloft), fluvoxamine (Luvox); inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) tales como venlafaxina (Effexor), desvenlafaxina, nefazodone, milnacipran, duloxetina (Cymbalta), bicifadina; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dosulepin, doxepin, impramina, lofepramina, nortriptilina; inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) tales como, isocarboxazid, linezolid, moclobemida, nialamida, fenelzina, selegilina, tranilcipromin, trimipramina y otros agentes tales como, mirtazapina, reboxetina, viloxazina, malprotilina y bupropion.

Agentes para tratar la epilepsia

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer epilepsia, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno o más agentes o métodos para tratar la epilepsia en cualquier combinación. En forma alternativa, una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un agente para tratar la epilepsia. En forma alternativa, una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente que es refractario o se lo ha tratado insatisfactoriamente con un agente para tratar la epilepsia.

Ejemplos de agentes/tratamientos terapéuticos para tratar la epilepsia incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, valproato sódico, tiagabina, topiramato, valproato semisódico, ácido valproico, vigabatrin y zonisamida.

Agentes para tratar la enfermedad de Huntington

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer la enfermedad de Huntington, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno o más agentes o métodos para tratar la enfermedad de Huntington en cualquier combinación. En forma alternativa, una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un agente para tratar la enfermedad de Huntington. En forma alternativa, una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente que es refractario o se lo ha tratado insatisfactoriamente con un agente para tratar la enfermedad de Huntington.

Ejemplos de agentes/tratamientos terapéuticos para tratar la enfermedad de Huntington incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: ácidos grasos omega 3, miraxion, Haloperidol, bloqueadores del receptor de dopamina, creatina, cistamina, cisteamina, clonazepam, clozapina, coenzima Q10, minociclina, antioxidantes, antidepresivos (especialmente pero no exclusivamente, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS, tales como, sertralina, fluoxetina y paroxetina), antagonistas dopaminérgicos selectos, tales

como, tetrabenazina; y el knockdown ARNi de la huntingtina mutante (mHtt).

Agentes para tratar la enfermedad de Parkinson

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer la enfermedad de Parkinson, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno o más agentes o métodos para tratar la enfermedad de Parkinson en cualquier combinación. En forma alternativa, una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un agente para tratar la enfermedad de Parkinson. En forma alternativa, una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente que es refractario o que se le ha tratado insatisfactoriamente con un agente para tratar la enfermedad de Parkinson.

Ejemplos de agentes/tratamientos terapéuticos para tratar la enfermedad de Parkinson incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: L-dopa, carbidopa, benserazida, tolcapona, entacapona, bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina, lisurida, selegilina o rasagilina.

Antagonistas mGluR del grupo 1

En algunas modalidades, uno o más inhibidores de PAK se utilizan en combinación con uno o más antagonistas metabotrópicos del receptor de glutamato del grupo I (mGluR) (por ejemplo, antagonistas mGluR5) para tratar a un individuo que padece un trastorno del SNC. La combinación de los inhibidores de PAK con los antagonistas mGluR del grupo I permite la utilización de una dosis reducida de ambos agentes, de ese modo, reduce la probabilidad de efectos secundarios asociados con monoterapias de dosis más altas.

Ejemplos de los antagonistas mGluR del grupo I incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: (E)-6-metil-2-estiril-piridina (SIB 1893), 6-metil-2-(fenilazo)-3-piridinol, alfa.-metil-4-carboxifenilglicina (MCPG), o 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP). Ejemplos de los antagonistas mGluR del grupo I también incluyen aquellos descritos, por ejemplo, en la solicitud de patente de los Estados Unidos con los números de serie: 10/076,618; 10/211,523; y 10/766,948. Ejemplos de los antagonistas selectivos mGluR5 incluyen, entre otros, aquellos descritos en la patente de Estados Unidos número: 7,205,411 y la solicitud de patente de Estados Unidos número de serie

11/523,873. Ejemplos de los antagonistas selectivos mGluR1 incluyen, entre otros, aquellos descritos, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos número 6,482,824.

En algunas modalidades, el tratamiento de combinación comprende la administración de una forma de dosificación combinada que es una composición farmacológica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK y un antagonista mGluR del grupo I (por ejemplo, un antagonista selectivo mGluR5) tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacológica comprende un compuesto del inhibidor de PAK y un antagonista selectivo mGluR5 seleccionado de la patente de Estados Unidos número: 7.205.411.

Agonistas mGluR

En algunas modalidades, un segundo agente terapéutico utilizado en combinación con un inhibidor de PAK es un agonista mGluR1 del grupo I. Ejemplos de agonistas mGluR1 y/o potenciadores mGluR1 incluyen y no se limitan a ACPT-I ((1S,3R,4S)-1-aminociclopentano-1,3,4-ácido tricarboxílico); L-AP4 (L-(+)-2-Amino-4-ácido fosfonobutórico); (S)-3,4-DCPG ((S)-3,4-dicarboxifenilglicina); (RS)-3,4-DCPG ((RS)-3,4-

dicarboxifenilglicina); (RS)-4-fosfonofenilglicina ((RS)PPG); AMN082(,N'-bis(difenilmetil)-1,2-etanodiamina diclorhidrato); DCG-IV ((2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-dicarboxiciclopropil)glicina) o similares. En algunas modalidades, un agonista mGluR1 es AMN082. En algunas modalidades, un segundo agente terapéutico es un agonista mGluR2/3 o un potenciador mGluR2/3. Ejemplos de agonistas mGluR2/3 incluyen y no se limitan a LY389795 ((-)-2-tia-4-aminobiciclo-hexano-4,6-dicarboxilato); LY379268 ((-)-2-oxa-4-aminobiciclo-hexano-4,6-dicarboxilato); LY354740 ((+)-2-aminobiciclo-hexano-2,6-dicarboxilato); DCG-IV ((2S,2'R,3'R)-2-(2',3'-dicarboxiciclopropil)glicina); 2R,4R-APDC (2R,4R-4-aminopirrolidina-2,4-dicarboxilato), (S)-3C4HPG ((S)-3-carboxi-4-hidroxifenilglicina); (S)-4C3HPG ((S)-4-carboxi-3-hidroxifenilglicina); L-CCG-I ((2S,1'S,2'S)-2-(carboxiciclopropil)glicina); y/o combinaciones de estos. Ejemplos de agonistas mGluR2 o potenciadores mGluR2 incluyen y no se limitan a moduladores positivos alostéricos de mGluR2, incluyendo ADX71149 (Addex Partner). Ejemplos de agonistas mGluR5 o potenciadores mGluR5 incluyen y no se limitan a MPEP, (RS)-2-cloro-5-hidroxifenilglicina (CHPG), 1S,3R-1-amino-1,3-ciclopentanodicarboxilato (ACPD) o similares.

Moduladores del receptor nicotínico alfa 7

En algunas modalidades, uno o más inhibidores de PAK se utilizan en combinación con uno o más moduladores del receptor nicotínico alfa 7 para tratar un individuo que padece un trastorno del SNC. Los moduladores del receptor nicotínico alfa 7 incluyen los agonistas del receptor nicotínico alfa 7, los antagonistas del receptor nicotínico alfa 7 y/o los moduladores del receptor nicotínico alfa 7, los potenciadores positivos alostéricos. La combinación de los inhibidores de PAK con los moduladores del receptor nicotínico alfa 7 permite la utilización de una dosis reducida de ambos agentes, de ese modo, reduce la probabilidad de efectos secundarios asociados con monoterapias de dosis más altas.

Ejemplos de los agonistas del receptor nicotínico alfa 7 incluyen y no se limitan a (+)-N-(1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il)benzo[b]furán- 2-carboxamida, PHA-709829, PNU-282,987. A-582941, TC-1698, TC-5619, GTS-21, SSR180711, tropisetrón o similares. Ejemplos de los antagonistas del receptor nicotínico alfa 7 incluyen la α-conotoxina, la quinolizidina o similares. Los potenciadores alostéricos del receptor nicotínico alfa 7 incluyen PNU-120596, NS-1738, XY4083, A-

867744, EVP-6124 (Envivo), o similares.

Inhibidores de la colinesterasa

Ya sea que un sujeto padezca o corra el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente junto con uno o más agentes o métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer en cualquier combinación. En algunas modalidades, una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un inhibidor de la acetilcolinesterasa. En algunas modalidades, la administración de un inhibidor de PAK en combinación con un inhibidor de la acetilcolinesterasa tiene un efecto sinérgico y proporciona un resultado terapéutico mejorado en comparación con la monoterapia con un inhibidor de la acetilcolinesterasa o la monoterapia con un inhibidor de PAK. En forma alternativa, una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente que no presenta reacción o se lo ha tratado insatisfactoriamente con un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Ejemplos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa incluyen donepezil (Aricept), galantamina (Razadyne), rivastigmina (Exelon y Exelon Patch).

Moduladores muscarínicos

En algunas modalidades, una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente junto con un modulador del receptor muscarínico. En algunas modalidades, el modulador del receptor muscarínico es un agonista del receptor muscarínico M1. En algunas modalidades, el modulador del receptor muscarínico es AF102B, AF150(S), AF267B, N-{1-[3-(3-oxo-2,3-dihidrobenzo[1,4]oxazin-4-il)propil]piperidin-4-il}-2-fenilacetamida, BRL-55473, NXS-292, NXS-267, MCD-386, AZD-6088, N-Desmetilclozapina o un compuesto similar. En algunas modalidades, el modulador del receptor muscarínico es un modulador positivo alostérico de los receptores muscarínicos M1. Ejemplos de los moduladores positivos alostéricos del receptor muscarínico M1 incluyen y no se limitan a VU0119498, VU0027414, VU0090157, VU0029767, BQCA, TBPB o 77-LH-28-1. En algunas modalidades, el modulador del receptor muscarínico es un agonista del receptor muscarínico M4. En algunas modalidades, el modulador del receptor muscarínico es un el modulador positivo alostérico de los receptores muscarínicos M4. Ejemplos de los moduladores positivos alostéricos del receptor muscarínico M4 incluyen, entre otros, VU0010010, VU0152099, VU0152100, o

LY2033298.

Antagonistas del receptor NMDA

Ya sea que un sujeto padezca o corra el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, se utiliza opcionalmente una composición de inhibidor de PAK descrita en la presente en combinación con uno o más agentes o métodos para tratar la enfermedad de Alzheimer en cualquier combinación. En algunas modalidades, una composición del inhibidor de PAK descrita en la presente se administra a un paciente al que se le ha recetado un antagonista del receptor NMDA. Ejemplos de los antagonistas del receptor NMDA en los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen y no se limitan a la memantina.

Neuroprotectores

En algunas modalidades, un inhibidor de PAK o una composición de este descrita en la presente se administra en combinación con un neuroprotector tal como, por ejemplo, minociclina, resveratro o similares.

Además, el o los demás agentes terapéuticos utilizados en la terapia de combinación del tratamiento de cánceres divulgados en la presente, también se pueden utilizar en la terapia de combinación del tratamiento de los trastornos del SNC.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas y métodos de administración

Se proporcionan en la presente, en determinadas modalidades, composiciones que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquier compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D).

Las composiciones farmacéuticas se formulan usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables incluyendo excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se usan farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de composiciones farmacéuticas está disponible, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Novena Ed (Ea hston, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds.,

Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

En la presente se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más inhibidores de PAK y uno o más diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Además, el inhibidor de PAK se administra opcionalmente como composiciones farmacéuticas en las que se mezcla con otros ingredientes activos, como en la terapia de combinación. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes, portadores, adyuvantes medicinales o farmacéuticos, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotor de solución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Además, las composiciones farmacéuticas también contienen otras sustancias con valor terapéutico.

Una composición farmacéutica, tal como se usa en la presente, se refiere a la mezcla de un inhibidor de PAK con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del inhibidor de PAK

a un organismo. En la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en la presente, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de un inhibidor de PAK en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una afección, enfermedad o trastorno a tratar. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz varía dependiendo de la gravedad y etapa de la afección, la edad y salud relativa de un individuo, la potencia del inhibidor de PAK utilizado y de otros factores. El inhibidor de PAK se usa opcionalmente solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente se administran opcionalmente a un individuo mediante múltiples vías de administración incluyendo, de modo no taxativo, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal, o transdérmica. Únicamente a modo de ejemplo, el Ejemplo 26a describe una formulación parenteral, el Ejemplo 26f describe una formulación rectal. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones

liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólida, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones que se derriten rápido, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas, y formulaciones mixtas de liberación controlada e inmediata.

Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un inhibidor de PAK, como un ingrediente activo en forma de ácido libre o base libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidos como polimorfos), así como también metabolitos activos de estos inhibidores de PAK que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los inhibidores de PAK existen como tautómeros. Todos los tautómeros se encuentran incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente. De manera adicional, el inhibidor de PAK existe tanto en formas no solvatadas como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los

inhibidores de PAK presentados en la presente también se consideran como descritos en la presente.

"Materiales portadores" incluye cualquier excipiente comúnmente usado en la farmacéutica y deberá seleccionarse en función de la compatibilidad con los compuestos descritos en la presente, tal como, un inhibidor de PAK, y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores de ejemplo incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares.

Además, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, que incluyen un inhibidor de PAK, se formulan en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo de modo no taxativo, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente a tratar, formas de dosificación sólida, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones que se derriten rápido, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas,

formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas, y formulaciones mixtas de liberación controlada e inmediata. En algunas modalidades, una formulación que comprende un inhibidor de PAK es una dispersión de fármaco sólida. Una dispersión sólida es una dispersión de uno o más ingredientes activos en un portador o matriz inerte en estado sólido preparado mediante fundición (o fusión), solvente, o métodos de fundición-solvente (Chiou y Riegelman, Journal of Pharmaceutical Sciences, 60, 1281 (1971)). La dispersión de uno o más agentes activos en un diluyente sólido se logra sin mezclado mecánico. Las dispersiones sólidas también se denominan dispersiones de estado sólido. En algunas modalidades, cualquier compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I-IV y A-D se formula como una dispersión secada por pulverización (SDD, por sus siglas en inglés). Una SDD es una dispersión molecular amorfa de fase única de un fármaco en una matriz de polímero. Es una solución sólida preparada al disolver el fármaco y un polímero en un solución (por ejemplo, acetona, metanol o similares) y secar por pulverización la solución. El solvente se evapora rápidamente a partir de microgotas que rápidamente solidifican el polímero y la mezcla de fármaco que atrapa el fármaco en

forma amorfa como una dispersión molecular amorfa. En algunas modalidades, dichas dispersiones amorfas se colocan en cápsulas y/o se constituyen en polvos orales para la reconstitución. La solubilidad de una SDD que comprende un fármaco es mayor que la solubilidad de la forma cristalina de un fármaco o la forma amorfa de una dispersión no SDD de un fármaco. En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, los inhibidores de PAK se administran como SDD constituidas en formas de dosificación adecuadas descritas en la presente.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen opcionalmente mediante el mezclado de uno o más excipientes sólidos con un inhibidor de PAK, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, luego de la adición de auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como:

polivinilpirrolidona (PVP [por sus siglas en inglés] o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se agregan agentes desintegrantes, tales como croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, ágar o ácido algínico o una sal de estos, tal como alginato de sodio.

Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. A estos efectos, generalmente se usan soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente contienen goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes o mezclas de solventes orgánicos adecuadas. Se agregan opcionalmente tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

En algunas modalidades, las formas de dosificación sólida descritas en la presente se encuentran en forma de un comprimido, (incluyendo un comprimido de suspensión, un comprimido que se derrite rápido, un comprimido que se desintegra al morderlo, un comprimido de rápida desintegración, un comprimido efervescente, o una cápsula), una píldora, un polvo (incluyendo un polvo empaquetado

estéril, un polvo dispensable, o un polvo efervescente) una cápsula (incluyendo tanto cápsulas blandas como duras, por ejemplo, cápsulas elaboradas a partir de gelatina de origen animal o HPMC de origen vegetal, o "cápsula dispersable"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación multiparticuladas, sedimentos, gránulos, o un aerosol. A modo de ejemplo, el Ejemplo 26b describe una formulación de dosificación sólida que es una cápsula. En otras modalidades, la formulación farmacéutica se encuentra en forma de un polvo. En aun otras modalidades, la formulación farmacéutica se encuentra en forma de un comprimido, incluyendo de modo no taxativo, un comprimido que se derrite rápidamente. De manera adicional, las formulaciones farmacéuticas de un inhibidor de PAK se administran opcionalmente como una sola cápsula o en forma de dosificación de múltiples cápsulas. En algunas modalidades, la formulación farmacéutica se administra en dos, o tres o cuatro cápsulas o comprimidos.

En otro aspecto, las formas de dosificación incluyen formulaciones microencapsuladas. En algunas modalidades, uno o más de otros materiales compatibles están presentes en el

material de microencapsulación. Los materiales de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, modificadores del pH, facilitadores de erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes saborizantes y materiales portadores tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

Los materiales de microencapsulación de ejemplo útiles para retardar la liberación de las formulaciones que incluyen un inhibidor de PAK, incluyen, de modo no taxativo, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC, por sus siglas en inglés) tal como Klucel® o Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulosa inferiores sustituidos (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por sus siglas en inglés) tal como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824, y Benecel MP843, polímeros de metilcelulosa tales como Methocel®-A, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa Aqoat (HF-LS, HF-LG,HF-MS) y Metolose®, Etilcelulosas (EC, por sus siglas en inglés) y mezclas de estas tal como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol polivinílico (PVA, por sus siglas en inglés) tal como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tal como

Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC, por sus siglas en inglés) tal como Aqualon®-CMC, copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol tal como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón alimenticio modificado, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa tales como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D y Eudragit® NE 40D, ftalato de acetato de celulosa, sepifilms tal como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas y mezclas de estos materiales.

Las formas de dosificación oral sólidas farmacéuticas incluyendo las formulaciones descritas en la presente, que incluyen un inhibidor de PAK, se formulan opcionalmente para proporcionar una liberación controlada del inhibidor de PAK. Liberación controlada hace referencia a la liberación del inhibidor de PAK de una forma de dosificación en la que está incorporado de acuerdo con un perfil deseado durante un período de tiempo prolongado. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, perfiles de liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil y

liberación retardada. A diferencia de las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un individuo durante un período de tiempo prolongado de acuerdo con un perfil predeterminado. Dichas velocidades de liberación proporcionan niveles terapéuticamente eficaces de agente durante un período de tiempo prolongado y, por lo tanto, proporcionan un período mayor de respuesta farmacológica y al mismo tiempo minimizan los efectos secundarios, en comparación con formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Dichos períodos mayores de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se logran con las preparaciones de liberación inmediata de acción rápida correspondientes.

En otras modalidades, las formulaciones descritas en la presente que incluyen un inhibidor de PAK se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados luego de un tiempo de latencia controlado o en sitios específicos. Las formas de dosificación pulsátil incluyendo las formulaciones descritas en la presente, que incluyen un inhibidor de PAK, se administran opcionalmente

usando una variedad de formulaciones pulsátiles que incluyen, de modo no taxativo, aquellas descritas en las patentes estadounidenses N.° 5,011,692; 5,017,381; 5,229,135; y 5,840,329. Otras formas de dosificación de liberación pulsátil adecuadas para usar con las formulaciones de la presente incluyen, de modo no taxativo, por ejemplo, las patentes estadounidenses N.° 4,871,549, 5,260,068, 5,260,069, 5,508,040, 5,567,441 y 5,837,284.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral opcionalmente son suspensiones acuosas que se seleccionan del grupo que incluye, de modo no taxativo, emulsiones, soluciones, elíxires, geles, jarabes y dispersiones orales y acuosas farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, Singh et ál., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2ª Ed., pp. 754-757 (2002). Además del inhibidor de PAK, las formas de dosificación líquidas opcionalmente incluyen aditivos, tales como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes potenciadores de la viscosidad, (f) al menos un agente endulzante y (g) al menos un agente saborizante. En algunas modalidades, las dispersiones acuosas incluyen adicionalmente un inhibidor formador de cristales.

En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente son sistemas de administración del fármaco auto emulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés). Las emulsiones son dispersiones de una fase inmiscible en otra, a menudo en forma de microgotas. Generalmente, las emulsiones se crean mediante dispersión mecánica vigorosa. SEDDS, a diferencia de las emulsiones o microemulsiones, forman emulsiones espontáneamente cuando se agregan a un exceso de agua sin dispersión o agitación mecánica externa. Una ventaja de las SEDDS es que solo se necesita el mezclado suave para distribuir las microgotas a través de la solución. De manera adicional, el agua o la fase acuosa se agrega opcionalmente justo antes de la administración, lo que asegura la estabilidad de un ingrediente activo inestable o hidrofóbico. Por lo tanto, las SEDDS proporcionan un sistema de administración eficaz para la administración oral y parenteral de ingrediente activos hidrofóbicos. En algunas modalidades, las SEDDS proporcionan mejoras en la biodisponibilidad de ingrediente activos hidrofóbicos. Los métodos para producir formas de dosificación autoemulsionantes incluyen, de modo no taxativo, por ejemplo, las patentes estadounidenses N.° 5,858,401, 6,667,048, y 6,960,563.

Las formulaciones intranasales adecuadas incluyen las descritas en, por ejemplo, las patentes estadounidenses N° 4,476,116, 5,116,817 y 6,391,452. Las formas de dosificación nasales generalmente contienen grandes cantidades de agua además del ingrediente activo. Opcionalmente se encuentran presentes pequeñas cantidades de otros ingredientes tales como, ajustadores de pH, emulsionantes o agentes de dispersión, conservantes, tensioactivos, agentes gelificantes o agentes amortiguadores y otros agentes estabilizadores y agentes solubilizantes.

Para la administración mediante inhalación, el inhibidor de PAK se encuentra opcionalmente en forma de un aerosol, una atomización o un polvo. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran de forma conveniente en forma de una presentación en aerosol spray de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se determina mediante una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, tales como, únicamente a modo

ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador se formulan de forma que contengan una mezcla de polvo del inhibidor de PAK y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. A modo de ejemplo, el Ejemplo 26e describe una formulación para inhalación.

Las formulaciones bucales que incluyen un inhibidor de PAK incluyen, de modo no taxativo, las patentes estadounidenses N.° 4,229,447, 4,596,795, 4,755,386 y 5,739,136. Además, las formas de dosificación bucales descritas en la presente incluyen opcional y adicionalmente un portador polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal se fabrica de modo que se erosione gradualmente durante un período de tiempo predeterminado, donde la administración del inhibidor de PAK se proporciona esencialmente a través de esta. La administración bucal de fármacos evita las desventajas que presenta la administración oral de fármacos, por ejemplo, absorción lenta, degradación del agente activo por parte de fluidos presentes en el tracto gastrointestinal y/o inactivación de primer pasaje en el hígado. El portador polimérico bioerosionable (hidrolizable) generalmente comprende polímeros hidrofílicos (solubles en agua e hinchable en agua) que se adhieren a la superficie

húmeda de la mucosa bucal. Los ejemplos de portador polimérico útiles en la presente incluyen polímeros de ácido acrílico y co, por ejemplo, aquellos conocidos como "carbómeros" (Carbopol®, que puede obtenerse de B.F. Goodrich, es uno de dichos polímeros). También se pueden incorporar otros componentes en las formas de dosificación bucales descritas en la presente que incluyen, de modo no taxativo, desintegrantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, saborizantes, colorantes, conservantes y similares. Para la administración bucal o sublingual las composiciones adoptan opcionalmente la forma de comprimidos, grageas, pastillas o geles formulados de manera convencional. A modo de ejemplo, los Ejemplos 26c y 26d describen formulaciones sublinguales.

Las formulaciones transdérmicas de un inhibidor de PAK se administran por ejemplo mediante aquellos descritos en las patentes estadounidenses N.° 3,598,122, 3,598,123, 3,710,795, 3,731,683, 3,742,951, 3,814,097, 3,921,636, 3,972,995, 3,993,072, 3,993,073, 3,996,934, 4,031,894, 4,060,084, 4,069,307, 4,077,407, 4,201,211, 4,230,105, 4,292,299, 4,292,303, 5,336,168, 5,665,378, 5,837,280, 5,869,090, 6,923,983, 6,929,801 y 6,946,144. A modo de ejemplo, el Ejemplo 26g describe una formulación tópica.

Las formulaciones transdérmicas descritas en la presente incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un inhibidor de PAK; (2) un potenciador de penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, las formulaciones transdérmicas incluyen componentes tales como, de modo no taxativo, agentes gelificantes, cremas y bases de ungüentos y similares. En algunas modalidades, la formulación transdérmica incluye adicionalmente un material de soporte tejido o no tejido para mejorar la absorpción y evitar la remoción de la formulación transdérmica de la piel. En otras modalidades, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente mantienen un estado saturado o supersaturado para promover la difusión dentro de la piel.

En algunas modalidades, las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de un inhibidor de PAK emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y son emulsiones lipofílicas o amortiguadas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. Dichos parches se construyen opcionalmente para la administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos. Además, la administración transdérmica del inhibidor de PAK se logra opcionalmente

mediante parches iontoforéticos y similares. De manera adicional, los parches transdérmicos proporcionan la administración controlada del inhibidor de PAK. La velocidad de absorción se disminuye opcionalmente usando membranas de control de velocidad o reteniendo el inhibidor de PAK dentro de un gel o matriz de polímero. Por el contrario, se usan potenciadores de absorción para aumentar la absorción. Un portador o potenciador de absorción incluye solventes farmacéuticamente aceptables que se pueden absorber para ayudar al pasaje a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos forman una venda que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el inhibidor de PAK opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el inhibidor de PAK en la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las formulaciones que incluyen un inhibidor de PAK adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea, o intravenosa incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de

portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremofor y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Se mantiene una fluidez adecuada, por ejemplo, usando un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea también contienen aditivos opcionales tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispensadores.

Para las inyecciones intravenosas, un inhibidor de PAK se formula opcionalmente en soluciones acuosas, preferentemente en amortiguadores fisiológicamente compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o amortiguador salino fisiológico. Para la administración por transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para penetrar la barrera. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, preferentemente con amortiguadores o excipientes fisiológicamente compatibles.

Las inyecciones parenterales opcionalmente implican inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se presentan opcionalmente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante agregado. En algunas modalidades, la composición farmacéutica descrita en la presente está en forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos y contienen agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas del inhibidor de PAK en forma soluble en agua. Además, las suspensiones del inhibidor de PAK se preparan opcionalmente como suspensiones para inyección oleosas apropiadas.

En algunas modalidades, el inhibidor de PAK se administra tópicamente y se formula en una variedad de composiciones de administración tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o ungüento. Estas composiciones farmacéuticas opcionalmente contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, amortiguadores y conservantes.

El inhibidor de PAK también se formula opcionalmente en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG, y similares. En formas de supositorios de las composiciones, primero se funde una cera de baja fundición tal como, de modo no taxativo, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con mantenca de cacao.

Ejemplos de métodos de pautas posológicas de dosificación y tratamiento

El inhibidor de PAK se usa opcionalmente en la preparación de medicamentos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico del trastorno del SNC que se beneficiaría, el menos en parte, de la mejora de los síntomas. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente en un individuo que necesite dicho tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un inhibidor de PAK descrito en la

presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho individuo.

En el caso en que la afección del paciente no mejore, a discreción del doctor la administración del inhibidor de PAK opcionalmente se administra crónicamente, esto es, por un período de tiempo prolongado, que incluye durante la duración de la vida del paciente para mejorar o de otra forma controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

En el caso en que el estado del paciente mejore, a discreción del doctor la administración del inhibidor de PAK opcionalmente se administra de forma continua; de manera alternativa, la dosis del fármaco administrada se reduce de forma temporal o se suspende de forma temporal durante determinado tiempo (esto es, un “descanso del fármaco”). La longitud del descanso de fármaco opcionalmente varía entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días,

120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de dosis durante un descanso de fármaco incluye de 10%-100%, incluyendo, solo a modo de ejemplo, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%.

Una vez que se produjo la mejora de la condición del paciente, si es necesario, se administra una dosis de mantenimiento. Posteriormente, se reduce la dosificación o la frecuencia de administración, o ambos, en función de los síntomas, a un nivel en que se retiene la enfermedad, trastorno o afección mejorada. En algunas modalidades, los pacientes requieren tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de síntomas.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente están en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración única de dosificaciones exactas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más inhibidores de PAK. En algunas modalidades, la dosificación unitaria está en forma de un paquete que contiene cantidades separadas de la

formulación. Los ejemplos no taxativos son comprimidos o cápsulas en paquetes y polvos en viales o ampollas. En algunas modalidades, las composiciones en suspensión acuosa se empaquetan en recipientes de una sola dosis que no se pueden volver a cerrar. De manera alternativa, se usan recipientes de múltiples dosis que se pueden volver a cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. A modo de ejemplo solamente, las formulaciones para inyección parenteral se presentan en forma de dosificación unitaria, que incluye, de modo no taxativo, ampollas o en recipientes de dosis múltiples con un conservante agregado.

Las dosificaciones diarias apropiadas para el inhibidor de PAK son entre alrededor de 0,01 y alrededor de 2,5 mg/kg por peso corporal. Una dosificación diaria indicada en un mamífero más grande, que incluye, de modo no taxativo, humanos, se encuentra en el interevalo de entre 0,5 mg y alrededor de 1000 mg, convenientemente administrado en dosis divididas, que incluyen, de modo no taxativo, hasta cuatro veces al día o en una forma de liberación extendida. Las formas de dosificación unitarias para administración oral incluyen entre alrededor de 1 y alrededor de 500 mg de ingrediente activo, entre alrededor de 1 y alrededor de 250

mg de ingrediente activo, o entre alrededor de 1 y alrededor de 100 mg de ingrediente activo. Los intervalos anteriores son meramente sugerencias, ya que la cantidad de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande y es común que se produzcan desviaciones considerables de estos valores recomendados. Dichas dosificaciones se alteran iopcionalmente dependiendo de una cantidad de variables, no limitadas a la actividad del inhibidor de PAK usado, la enfermedad o afección a ser tratada, el modo de administración, los requisitos de un individuo, la gravedad de la enfermedad o afección a ser tratada y la opinión del médico tratante.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se determinan opcionalmente en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, de modo no taxativo, la determinación de LD50 (la dosis letal en 50% de la población) y ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se expresa como la relación entre LD50 y ED50. Los inhibidores de PAK que exhiben índices terapéuticos altos son preferidos. Los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y estudios animales se usan opcionalmente en la formulación de

un intervalo de dosificación para uso en humanos. La dosificación de dichos inhibidores de PAK depende preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen ED50 con una toxicidad mínima. La dosificación opcionalmente varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Ensayos para la identificación y caracterización de inhibidores de PAK

Los inhibidores de PAK de molécula pequeña se identifican opcionalmente en ensayos celulares o in vitro de alto rendimiento tal como se describe en, por ej., Yu *et al* (2001), *J Biochem (Tokyo)*; 129(2):243-251; Rininsland *et al* (2005), BMC *Biotechnol*, 5:16; y Allen *et al* (2006), *ACS Chem Biol*; 1(6):371-376. Los inhibidores de PAK adecuados para los métodos descritos en la presente están disponibles en una variedad de fuentes que incluyen naturales (por ej., extractos vegetales) y sintéticas. Por ejemplo, los inhibidores de PAK candidatos se aíslan de una biblioteca combinatoria, esto es, una recolección de diversos compuestos químios generados por síntesis química o síntesis biológica combinando una cantidad de "bloques de construcción"

químicos. Por ejemplo, se forma una biblioteca química combinatoria lineal tal como una biblioteca de polipéptidos combinando un conjunto de bloques de construcción químicos denominados aminoácidos en todas las formas posibles para una longitud de compuesto dada (esto es, la cantidad de aminoácidos en un compuesto de polipéptidos). Se pueden sintetizar millones de compuestos químicos a través del mezclado combinatorio de bloques de construcción químicos, según se desee. Teóricamente, el mezclado sistemático y combinatorio de 100 bloques de construcción químicos intercambiables da como resultado la síntesis de 100 millones de compuestos tetraméricos o 10 mil millones de compuestos pentaméricos. Véase Gallop *et ál*. (1994), *J. Med. Chem.* 37(9), 1233. Cada miembro de la biblioteca puede ser singular y/o puede ser parte de una mezcla (por ej., una "biblioteca comprimida"). La biblioteca puede comprender compuestos purificados y/o puede estar "sucia" (esto es, contener una cantidad de impurezas). La preparación y análisis de las bibliotecas químicas combinatorias son metodologías documentadas. Véase Cabilly, *ed.*, *Methods in Molecular Biology,* Humana Press, Totowa, NJ, (1998). Las bibliotecas químicas combinatorias incluyen, de modo no taxativo: diversómeros tales como hidantoínas, benzodiazepinas, y dipéptidos, tal como se describe en, por ej., Hobbs et al.

(1993), *Proc. Natl. Acad. Sci*. U.S.A. 90, 6909; síntesis orgánicas análogas de bibliotecas de compuestos pequeños, tal como se describen en Chen *et al*. (1994), *J. Amer. Chem. Soc*., 116: 2661; Oligocarbamatos, tal como se describen en Cho, *et al*. (1993), *Science* 261, 1303; fosfonatos de peptidilo, tal como se describen en Campbell et ál. (1994), *J. Org. Chem*., 59: 658; y bibliotecas de moléculas orgánicas pequeñas que contienen, por ej., tiazolidinonas y metatiazanonas (patente estadounidense N° 5,549,974), pirrolidinas (patente estadounidense N° 5,525,735 y 5,519,134), benzodiazepinas (patente estadounidense N.° 5,288,514). Además, varias bibliotecas combinatorias están comercialmente disponibles en, por ej., ComGenex (Princeton, NJ); Asinex (Moscú, Rusia); Tripos, Inc. (St. Louis, MO); ChemStar, Ltd. (Moscú, Rusia); 3D Pharmaceuticals (Exton, PA); y Martek Biosciences (Columbia, MD).

Los dispositivos para la preparación de bibliotecas combinatorias están comercialmente disponibles (véase, por ej., 357 MPS, 390 MPS de Advanced Chem Tech, Louisville, KY; Symphony de Rainin, Woburn, MA; 433A from Applied Biosystems, Foster City, CA; y 9050 Plus de Millipore, Bedford, MA). También se ha desarrollado una cantidad de sistemas robóticos para químicas de fase de solución. Estos sistemas incluyen

estaciones de trabajo automáticas como aparatos de síntesis automáticos desarrollados por Takeda Chemical Industries, LTD (Osaka, Japón), y muchos sistemas robóticos que usan brazos robóticos (Zymate II). Cualquiera de los dispositivos anteriores se usa opcionalmente para generar bibliotecas combinatorias para la identificación y caracterización de inhibidores de PAK que imitan operaciones sintéticas manuales realizadas por inhibidores de PAK de molécula pequeña adecuados para los métodos descritos anteriormente. Cualquiera de los dispositivos anteriores se usa opcionalmente para identificar y caracterizar inhibidores de PAK de molécula pequeña adecuados para los métodos descritos en la presente. En muchas de las modalidades descritas en la presente, los inhibidores de PAK, moléculas de unión a PAK y agentes de eliminación de PAK se describen como polipéptidos o proteínas (donde los polipéptidos comprenden dos o más aminoácidos). En estas modalidades, los inventores también contemplan que los inhibidores de PAK, las moléculas de unión, y los agentes de eliminación también incluyen péptidomiméticos basados en los polipéptidos, donde los péptidomiméticos interactúan con PAK o sus reguladores anteriores o posteriores reproduciendo las propiedades de unión o interacción del sustrato de PAK o sus reguladores. Los aptámeros de ácido nucleico también se contemplan como

inhibidores de PAK, moléculas de unión, y agentes de eliminación, al igual que las moléculas pequeñas diferentes de péptidos o ácidos nucleicos. Por ejemplo, en algunas modalidades los asociados de unión a PAK de molécula pequeña o agentes de eliminación o agonistas o antagonistas de molécula pequeña de moduladores o dianas de PAK, se diseñan o seleccionan en función del análisis de la estructura de PAK o sus moduladores o dianas e interacciones de unión con moléculas de interacción usando "diseño de fármaco racional" (véase, por ejemplo, Jacobsen et al. (2004) *Molecular Interventions* 4:337-347; Shi et ál. (2007) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:6744-6749).

La identificación de inhibidores de PAK potencial se determina, por ejemplo, ensayando la actividad cinasa in vitro de PAK en presencia de inhibidores candidatos. En dichos ensayos, PAK y/o fragmento de PAK característico producido por medios recombinantes se pone en contacto con un sustrato en presencia de un donante de fosfato (por ej., ATP) que contiene fosfato radiomarcado y se mide la incorporación dependiente de PAK. "Sustrato" incluye cualquier sustancia que contiene un resto hidroxilo adecuado que puede aceptar el grupo γ-fosfato de una molécula donante tal como ATP en una reacción catalizada por PAK. El sustrato puede ser un

sustrato endógeno de PAK, es decir, una sustancia de origen natural que está fosforilada en células no modificadas por PAK de origen natural o cualquier otra sustancia que no esté normalmente fosforilada por PAK en condiciones fisiológicas, pero que puede estar fosforilada en las condiciones empleadas. El sustrato puede ser una proteína o un péptido y la reacción de fosforilación puede ocurrir en un residuo de serina y/o treonina del sustrato. Por ejemplo, los sustratos específicos que se emplean comúnmente en dichos ensayos incluyen, de modo no taxativo, proteínas de histona y proteína básica de mielina. En algunas modalidades, los inhibidores de PAK se identifican usando tecnología IMAP®.

La detección de fosforilación dependiente de PAK de un sustrato se puede cuantificar con una cantidad de medios diferentes a la medición de la incorporación de fosfato radiomarcado. Por ejemplo, la incorporación de grupos fosfato puede afectar las propieades fisicoquímicas del sustrato tales como la movilidad electroforética, propiedades cromatográficas, absorbancia de luz, fluorescencia, y fosforescencia. De manera alternativa, los anticuerpos monoclonales o policlonales se pueden generar que reconocen selectivamente las formas fosforiladas del sustrato a partir de formas no fosforiladas por medio de las cuales se permite

a los anticuerpos funcionar como indicador de actividad de cinasa PAK.

Los ensayos de cinasa PAK de alto rendimiento se pueden realizar en, por ejemplo, placas de microtitulación y cada pocillo contiene cinasa PAK o un fragmento activo de esta, sustrato unido covalentemente a cada pocillo, ATP radiomarcado P^{32} y un candidato de inhibidor de PAK potencial. Las placas de microtitulación pueden contener 96 pocillos o 1536 pocillos para análisis a gran escala de compuestos de biblioteca combinatoria. Luego de completarse la reacción de fosforilación, las placas se lavan dejando el sustrato unido. Luego se detectan las placas para la incorporación del grupo fosfato mediante autoradiografía o detección de anticuerpos. Los inhibidores de PAK candidatos se identifican por su capacidad de reducir la cantidad de la capacidad de fosfotransferasa PAK para un sustrato en comparación con la capacidad de fosfotransferasa PAK sola.

La identificación de inhibidores de PAK potenciales también se puede determinar, por ejemplo, mediante ensayos de unión competitiva in vitro en los sitios catalíticos de PAK tales como sitio de unión a ATP y/o el sitio de unión a sustrato. Para los ensayos de unión en el sitio de unión a ATP, se usa

un inhibidor de proteína cinasa conocido con alta afinidad al sitio de unión a ATP tal como estaurosporina. La estaurosporina se inmoviliza y se puede marcar de forma fluorescente, radiomarcar o marcar de cualquier forma que permita la detección. La estaurosporina marcada se introduce para expresar recombinantemente la proteína PAK o un fragmento de esta junto con candidatos del inhibidor de PAK potencial. El candidato se somete a prueba para determinar su capacidad de competir de forma dependiente de la concentración con la estaurosporina inmovilizada para la unión a la proteína PAK. La cantidad de estaurosporina unida a PAK es inversamente proporcional a la afinidad del inhibidor candidato para PAK. Los inhibidores potenciales reducirían la unión cuantificable de estaurosporina a PAK. Véase por ej., Fabian *et* ál (2005) *Nat. Biotech.*, 23:329. Los candidatos identificados a partir de este ensayo de unión competitivo para el sitio de unión a ATP para PAK luego se puede analizar para determinar selectividad contra otras cinasas para la especificidad de PAK.

La indentificación de los inhibidores de PAK potenciales también se puede detemrinar, por ejemplo, por ensayos *in cyto* de actividad de PAK en la presencia del inhibidor candidato. Se pueden usar varias líneas celulares y tejidos incluídas

células diseñadas específicamente para este fin. El análisis *in cyto* de los inhibidores candidatos pueden ensayar la actividad de PAK monitoreando los efectos posteriores de la actividad de PAK. Dichos efectos incluyen, de modo no taxativo, la formación de micropicos de actina periférica y/o pérdida de fibras de tensión asociada así como otras respuestas celulares tales como crecimiento, detención del crecimiento, diferenciación, o apoptosis. Véase, por ejemplo, Zhao *et ál.,* (1998) *Mol. Cell. Biol.* 18:2153. Por ejemplo en un ensayo de levadura PAK, las células de levadura crecen normalmente en un medio de glucosa. Sin embargo, tras la exposición a galactosa, la expresión de PAK intracelular se induce y a su vez las células de levadura mueren. Los compuestos candidatos que inhiben la actividad de PAK se identifican por su capacidad de prevenir la muerte de células de levadura por la activación de PAK.

De manera alternativa, la fosforilación mediada por PAK de una diana posterior de PAK se puede observar en ensayos basados en célula tratando primero varias líneas celulares o tejidos con inhibidores de PAK candidatos seguido de lisis de las células y detección de eventos mediados por PAK. Las líneas celulares usadas en este experimento pueden incluir células específicamente diseñadas para este fin. Los eventos

mediados por PAK incluyen, de modo no taxativo, fosforilación mediada por PAK de mediadores de PAK posteriores. Por ejemplo, la fosforilación de mediadores de PAK posterioes se puede detectar usando anticuerpos que reconocen específicamente el mediador de PAK fosforilado pero no la forma no fosforilada. Estos anticuerpos fueron descritos en la bibliografía y se han usado de forma extensa en campañas de análisis de cinasa. En alguos casos se usa un anticuerpo LIMK fosfo luego del tratamiento de células HeLa estimuladas con EGF o esfingosina para detectar los eventos de señalización de PAK posteriores.

La identificación de inhibidores de PAK potenciales también se puede determinar por ejemplo por ensayos in vivo que implican el uso de modelos animales que incluyen animales transgénicos que fueron diseñados para tener defectos específicos o portar marcadores que se pueden usar para medir la capacidad de una sustancia candidata para alcanzar y/o afectar diferentes células dentro del organismo. Por ejemplo, los ratones con DISC1 inactivado tienen defectos en el comportamiento y plasticidad sináptica de cantidades aumentadas de espina dendrítica y una abundancia de espinas largas e inmaduras. Por lo tanto, la identificación de inhibidores de PAK puede comprender administrar un candidato

a ratones con DISC1 inactivado y observar la inversión de defectos en el comportamiento y plasticidad sináptica como una lectura de la inhibición de PAK.

Por ejemplo, los modelos animales adecuados para la enfermedad de Alzheimer son activaciones o transgenes de genes mutados humanos que incluyen transgenes de la mutación "sueca" de APP (APPswe), transgenes que expresan la forma mutante de presenilina 1 y presenilina 2 que se encuentra en AD familiar/de aparición temprana. Por lo tanto, la identificación de inhibidores de PAK puede comprender administrar un candidato para un animal activado y observar la inversión de defectos de comportamiento y plasticidad sináptica como una lectura de la inhibición de PAK.

La administración del candidato al animal es mediante cualquier ruta clínica o no clínica, que incluye de modo no taxativo administraciones orales, nasales, bucales y/o tópicas. De manera adicional o alternativa, la administración puede ser instilación intratraqueal, instilación bronquial, inyección intradérmica, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal, inhalación y/o intravenosa.

Los cambios en la morfología de espina se detectan usando cualquier método, por ej., usando imaginología y visualización interactica en tiempo real 3D y/o 4D. En algunos casos, el conjunto de productos Imaris (disponibles de Bitplane Scientific Solutions) proporciona funcionalidad para visualización, segmentación e interpretación de conjuntos de datos de microscopía 3D y 4D obtenidos de datos microscópicos de campo amplio y confocal.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos se interpretarán como ilustrativos meramente, y que no limitan al resto de la descripción en cualquier forma.

Toda la química sintética se realizó en objetos de cristal de laboratorio estándar salvo que se indique lo contrario en los ejemplos. Los reactivos comerciales se usaron tal como se recibieron.

Se realizó LC/MS A analítica en un sistema Agilent 1200 con un detector de longitud de onda variable y espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent 6110 Single, escaneos de iones positivos y negativos alternantes. (AN/B)

Se realizó LC/MS B analítica en un sistema Agilent 1200 con un detector de longitud de onda variable y espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent G1956A Single, escaneos de iones positivos o negativos. (N)

Se realizó LC/MS C analítica en un sistema Agilent 1100 con un detector de longitud de onda variable y espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent G1946D Single, escaneos de iones positivos o negativos (AY).

Se realizó LC/MS D analítica en un sistema Agilent 1200 con un detector de longitud de onda variable y espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent 6110 Single, escaneos de iones positivos o negativos (AS/F).

Se realizó LC/MS E analítica en un sistema Agilent 1100 con un detector de longitud de onda variable y espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent G1946A Single, escaneos de iones positivos o negativos. (AX)

Se realizó LC/MS F analítica en un sistema Agilent 1100 con un detector de longitud de onda variable y espectrómetro de

masas cuadrupolo Agilent G1946A Single, escaneos de iones positivos o negativos. (I/E/W)

Se realizó LC/MS G analítica en un sistema SHIMADZU LC-20AB con un detector de longitud de onda variable y espectrómetro de masas cuadrupolo SHIMADZU 2010EV Single, escaneos de iones positivos. (R)

Los tiempos de retención se determinaron a partir de cromatograma de 220 nm extraído. ^{1}H NMR se realizó en un Bruker DRX-400 a 400 MHz. Las reacciones de microondas se realizaron en un Biotage Initiatior usando el software de instrumento para controlar el tiempo de calentamiento y presión. Se realizó cromatografía en gel de sílice manualmente.

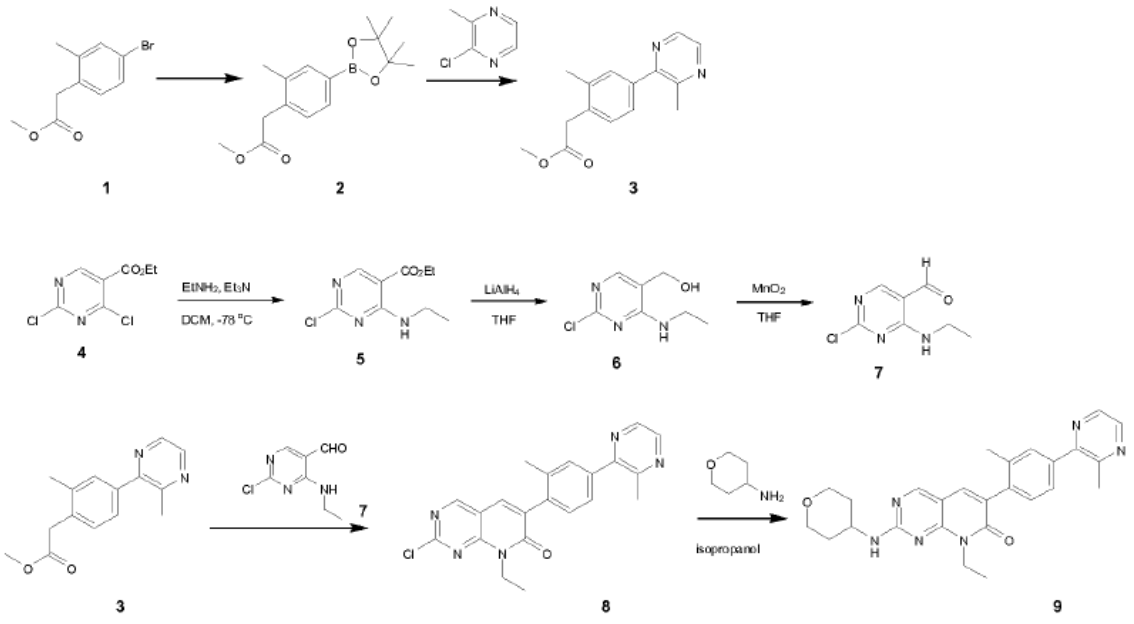
Método HPLC preparativo A: Se realizó HPLC preparativa en un Waters 1525/2487 con detección UV a 220 nm y recolección manual.
Columna HPLC: ASB-C18 21,2 x 150 mm.
Gradiente HPLC: 25 mL/min, (0,01% HCL) agua:acetonitrilo; la forma del gradiente se optimizó para determinar separaciones individuales.

Método HPLC preparativo B:

Columna HPLC: Phenomenex 21,2 x 150 mm.

Gradiente HPLC: 25 mL/min, (0,1% FA) agua:acetonitrilo; la forma del gradiente se optimizó para determinar separaciones individuales.

Ejemplo 1: Síntesis de 8-etil-6-(2-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)--2-(tetra(hidro-2H-piran-4-ilamino) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (9)



Paso 1: Síntesis de 2-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (2)

Una mezcla del compuesto 2-(4-bromo-2-metilfenil)acetato de metilo 1 (6 g, 1 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8,16 g, 1,3 eq), KOAc (4,83 g, 2 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,2 g) se sometió a reflujo en 100 mL de dioxano seco con N_2 durante 18 horas. Esta mezcla se filtró, se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 7 g de producto bruto 2. LCMS m/z 291 $[M+H]^+$.

Paso 2: Síntesis de 2-(2-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)acetato de metilo (3)

2-(2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo **2** (6,8 g, 1 eq), KOAc (4,58 g, 2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (1 g) y 2-cloro-3-metilpirazina (3 g, 1 eq) se mezclaron en tolueno/THF/H_2O(2:2:1, 50 ml). La mezcla resultante se agitó a 100 ^oC durante 15 horas. La mezcla resultante se diluyó con H_2O (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Luego el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna en SiO_2 (PE:

acetato de etilo=10:1~5:1) para proporcionar el producto deseado **3** (2,2 g, 37 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,42 (d, J= 2,4, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 3,73-3,70 (m, 5H), 2,64 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Paso 3: Síntesis de 2-cloro-4-(etilamino)pirimidina-5-carboxilato de etilo(5)

Se agregó etilamino (10,2 g, 0,226 mol) gota a gota a una solución de etilo 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato de etilo (50 g, 0,226 mol) y Et_3N (22,9 g, 0,226 mol) en diclorometano (500 mL) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 3 horas y luego se calentó a -30 °C hasta que el etilo 2,4-dicloropirimidina-5-carboxilato se consumió. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar **5** como un sólido blanco (50 g). El compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS m/z 230 $[M+1]^+$.

Paso 4: Síntesis de (2-cloro-4-(etilamino)pirimidin-5-il)metanol (6)

Una suspensión de $LiAlH_4$ (12,39 g, 0,326 mol) en THF anhidro

(400 mL) se enfrió a 0 °C. A la suspensión anterior se le agregó gota a gota una solución de 2-cloro-4-(etilamino)pirimidina-5-carboxilato de etilo (50 g) en THF anhidro (100 mL) al tiempo que se mantuvo la temperatura por debajo de los 10 °C. La reacción se agitó a 5-10 °C durante 2 horas y después se inactivó con agua. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar **6** como un sólido blanco (35 g). El compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS m/z 188 $[M+1]^+$.

Paso 5: Síntesis de 2-cloro-4-(etilamino)pirimidina-5-carbaldehído (7)

Se agregó MnO_2 (175 g) a una solución de (2-cloro-4-(etilamino)pirimidin-5-il)metanol (35 g) en THF (400 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (PE: acetato de etilo =10:1) para proporcionar **7** (22 g). LCMS m/z 186 $[M+1]^+$.

Paso 6: Síntesis de 2-cloro-8-etil-6-(2-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (8)

Una mezcla de 2-cloro-4-(etilamino)pirimidina-5-carbaldehído

7 (300 mg, 1 eq), metil 2-(2-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)acetato **3** (414 mg, 1 eq) y DBU (123 mg, 0,5 eq) se agitó en 5 mL de DMSO durante la noche. La reacción se monitoreó mediante LCMS hasta que la reacción se completó. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C, se diluyó con agua, se filtró y se secó para proporcionar 130 mg de **8** como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,76 (s, 1H), 8,58-8,48 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.36 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,56 (q, J=6,8 Hz, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,42 (t, J=6,8 Hz, 3H).

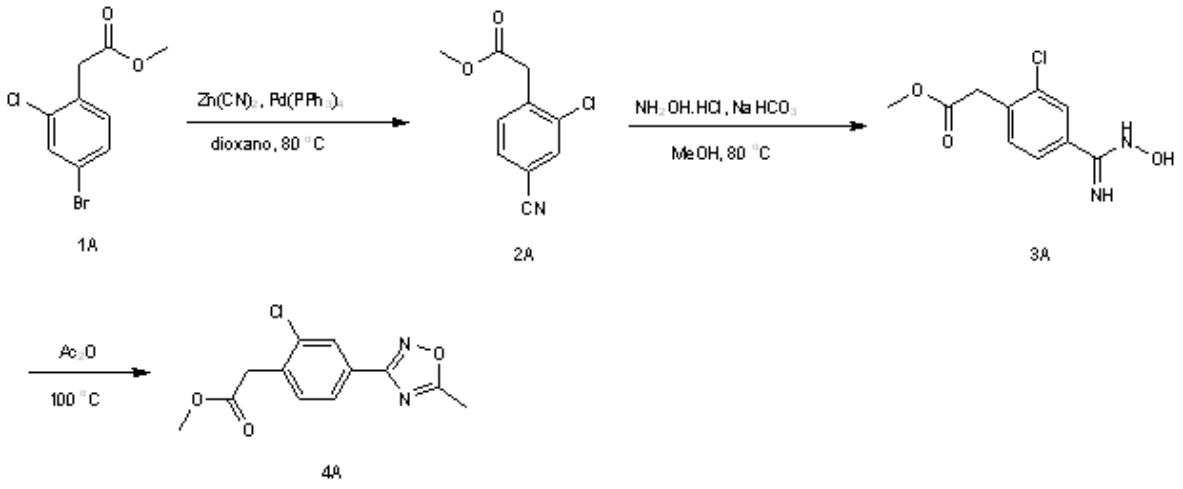
Paso 7: Síntesis de 8-etil-6-(2-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (9)

Una mezcla del compuesto 2-cloro-8-etil-6-(2-metil-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (**8**) (140 mg, 1 eq) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (5 eq) en isopropanol se agitó a reflujo durante 18 h. La reacción se monitoreo por TLC hasta que la reacción se completó. Esta mezcla se evaporó para proporcionar el producto bruto. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 20 mg de 9. LCMS m/z 457,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) ppm 8,70-8,64 (m, 1H), 8,56 (d, J= 2,8 Hz, 1H),

8,51 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (d, J= 2 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8 Hz, 1H), 4,339-4,323 (m, 2H), 4,15-3,95 (m, 1H),3,90-3,88(m, 2H), 3,50-3,42 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,24-1,22 (m, 3H).

Síntesis de intermedios de acetato de fenilo: Los acetatos de fenilo se sintetizaron usando las condiciones descritas en el Ejemplo 1 o en los procedimientos detallados a continuación.

Intermedio A: Síntesis de 2-(2-cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de metilo (4A)



1A 2A 3A 4A

Paso 1: Síntesis de 2-(2-cloro-4-cianofenil)acetato de metilo (2A)

A una solución de 2-(4-bromo-2-clorofenil)acetato de metilo **1A** (20 g, 75,90 mmol) en dioxano (250 mL) se agregaron $Zn(CN)_2$ (6,68 g, 56,89 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (4,39 g, 3,80 mmol) en nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 h. La reacción se filtró, el filtrado se lavó con agua. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía con columna de gel de sílice eluido con 0~5 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el producto deseado **2A** (13 g, 82 %). LCMS m/z 210 $(M+H)^+$

Paso 2: Síntesis de 2-(2-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoil) fenil)acetato de metilo (3A)

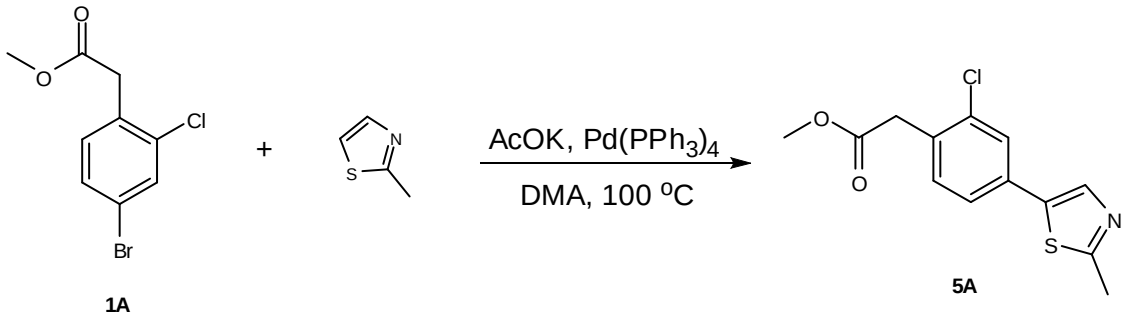
A una solución de 2-(2-cloro-4-cianofenil)acetato de metilo **2A** (10 g, 47,70 mmol) en MeOH (150 mL) se agregaron $NH_2OH.HCl$ (6,63 g, 95,41 mmol) y $NaHCO_3$ (12 g, 142,86 mmol) en nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. El solvente se retiró, el residuo se lavó con agua una vez, y el agua se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para proporcionar el producto deseado **3A** (7 g, 60 %) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS m/z 243 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9,81 (s, 1H), 8,662 (m, 1H), 8,388 (s, 1H), 3,13-3,05 (d, 3H).

Paso 3: Síntesis de 2-(2-cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il) fenil)acetato de metilo (4A)

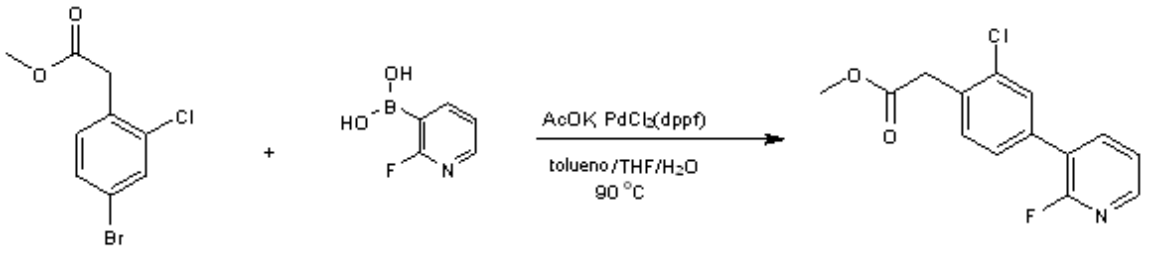
A una solución de 2-(2-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoil) fenil)acetato de metilo **3A** (7 g, 28,85 mmol) en Ac_2O (50 mL) se agitó a 100 °C durante 15 h. El solvente se retiró, el residuo se lavó con agua una vez. Y el agua se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía con columna de gel de sílice eluido con 0~10 % de EtOAc en éter de petróleo para proporcionar el producto deseado **4A** (5,7 g, 74 %). LCMS m/z 267 $(M+H)^+$.

Intermedio B: Síntesis de 2-(2-cloro-4-(2-metiltiazol-5-il)fenil)acetato de metilo (5A)



A una solución de 2-(4-bromo-2-clorofenil) acetato de metilo **1A** (5 g, 18,98 mmol) en DMA (50 mL) se agregó 2-metiltiazol (2,82 g, 28,44 mmol), AcOK (2,79 g, 28,43 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,10 g, 0,95 mmol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 h y luego se enfrió. El filtrado se lavó con agua y se extrajo con EtOAC (2 x 50 mL). Las capas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 30 mL), se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar **5A** (4,3 g, 80 %). LCMS m/z 282 $(M+1)^+$.

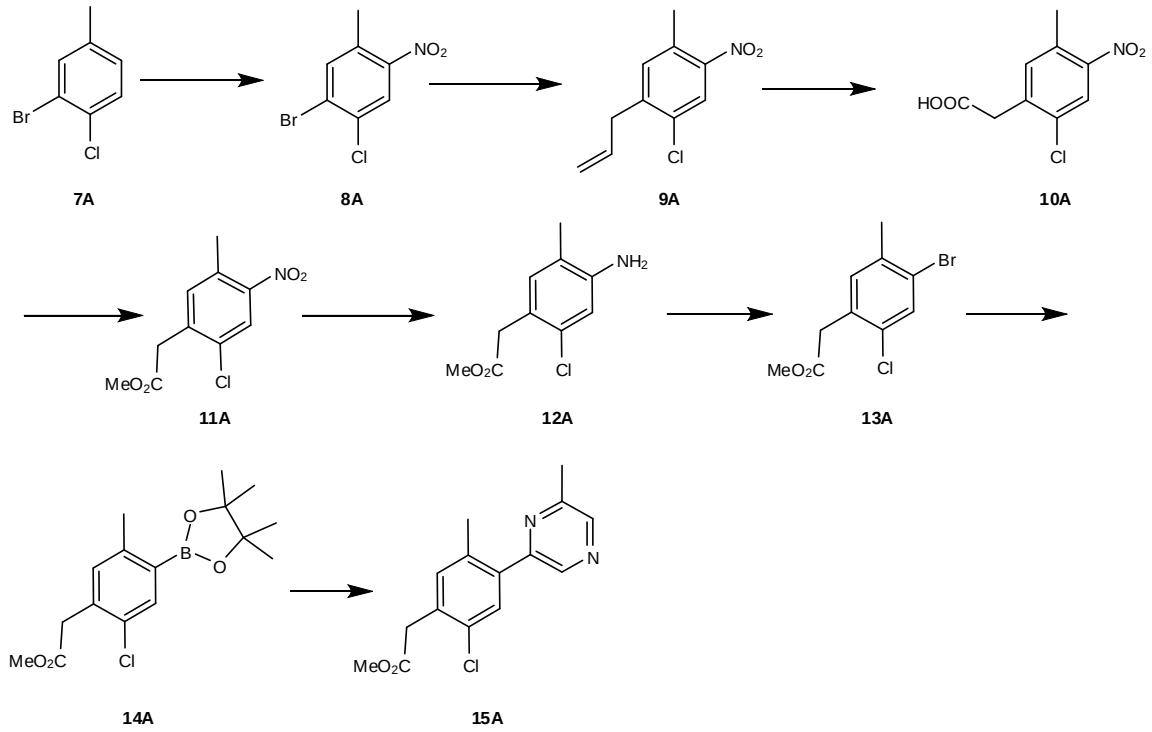
Intermedio C: Síntesis de 2-(2-cloro-4-(2-fluoropiridin-3-il)fenil)acetato de metilo (6A)



1A 6A

A una solución de 2-(4-bromo-2-clorofenil) acetato de metilo **1A** (4 g, 15,18 mmol) en tolueno/THF/H_2O (50 mL, v/v/v=2/2/1) se agregó ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (2,14 g, 15,18 mmol), AcOK (2,23 g, 22,72 mmol) y Pd (dppf)Cl_2 (833 mg, 1,14 mmol) en nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 15 h. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con agua y se extrajo con EtOAC (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto deseado **6A** (3,3 g, 77 %). LCMS m/z 280 $(M+1)^{+\cdot}$

Intermedio D: Síntesis de 2-(2-cloro-5-metil-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)acetato de metilo (15A)



Paso 1: Síntesis de 1-bromo-2-cloro-5-metil-4-nitrobenceno (8A)

Una solución del compuesto 2-bromo-1-cloro-4-metilbenceno (50 g, 0,24 mol, 1 eq) en H_2SO_4 conc. (400 ml), se enfrió hasta 0-5 °C usando un baño de hielo-agua-metanol. Se agregó lentamente ácido nítrico humeante (10,38 ml, 1,48 g/ml, 0,24 mol) en H_2SO_4 conc. (26 ml) gota a gota a la mezcla y luego se agitó lentamente a 0 °C durante 3 h. La solución se vertió en 500 g de hielo/agua y se extrajo con diclorometano (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 58 g

de **8A** que se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,09 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,57 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis de 1-alil-2-cloro-5-metil-4-nitrobenceno (9A)

Una solución de 1-bromo-2-cloro-5-metil-4-nitrobenceno (58 g, 0,232 mol, 1 eq), $AllylSnBu_3$ (99,83 g, 0,301 mol, 1,3 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (34,47 g, 0,023 mol, 0,1 eq) y dioxano seco (931 ml) se agitó a 90 °C durante 16h. La reacción se concentró y purificó por gel de sílice (PE). El material se concentró luego, se disolvió en diclorometano, se lavó con CsF ac. saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar **9A** diana (36 g, 73,54 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,07-8,06 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,01-5,90 (m, 1H), 5,22-5,11 (m, 2H), 3,55-3,53 (d, 2H), 2,60-2,59 (d, 3H).

Paso 3: Síntesis de ácido 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)acético (10A)

Una mezcla de 1-alil-2-cloro-5-metil-4-nitrobenceno (36 g, 0,17 mol, 1,0 eq), $RuCl_3.H_2O$ (1,8 g, 8,02 mmol, 0,047 eq), Bu_4NI (6,3 g, 17,06 mmol, 0,1 eq) en acetato de etilo (936

ml) se agitó a 0 °C usando un baño de hielo-agua. A esta mezcla se agregó una solución de NaIO4 (182,56 g, 085 mol, 5,0 eq) en H_2O (1,44 L) gota a gota. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar 33 g de **10A** que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

Paso 4: Síntesis de 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)acetato de metilo (11A)

Una solución del compuesto ácido 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)acético (33 g, 0,144 mol, 1,0 eq) en $SOCl_2$ (638 ml) se calentó hasta 100 °C durante 4h. La mezcla de reacción se concentró y luego se disolvió en metanol enfriado (473 ml) y se agitó durante 15 min y luego se concentró. La mezcla bruta se purificó por gel de sílice para proporcionar 22 g de **11A** (PE:acetato de etilo=30:1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,05 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,73 (s,3H), 2,58 (s, 3H).

Paso 5: Síntesis de 2-(4-amino-2-cloro-4-metilfenil)acetato de metilo (12A)

Una solución de 2-(2-cloro-5-metil-4-nitrofenil)acetato de metilo (21 g, 86,42 mmol, 1,0 eq) y $NiCl_2.6H_2O$ (41,13 g, 0,17 mol, 2,0 eq,) en MeOH (588 ml) se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo-agua. Se agregó $NaBH_4$ (9,85 g, 0,26 mol, 3,0 eq) en porciones a esta solución durante 10 min y luego se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado seguido por H_2O (3 L). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (500 ml x 4), las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar el producto bruto que se purificó por gel de sílice (PE:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el producto deseado **12A** (18 g). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,93 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

Paso 6: Síntesis de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)acetato de metilo (13A)

Se agregó $CuBr_2$ (10 mg) a una solución de 2-(4-amino-2-cloro-5-metilfenil)acetato de metilo (1,0 g, 4,68 mmol, 1,0 eq), t-BuONO (580 mg, 1,2 eq), p-TsOH (972 mg, 1,2 eq), TBAB (3,0 g,

2,0 eq) en CH_3CN (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4h. La mezcla de reacción se concentró, y luego se disolvió en diclorometano (30 ml), se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado (20 mlx 8), H_2O (10 mlx 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró para proporcionar 1g de **13A** que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional.

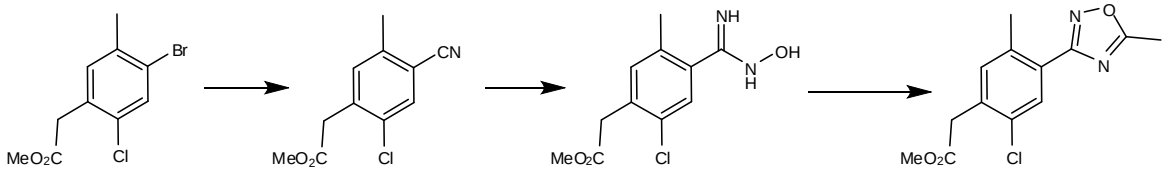
Paso 7: Síntesis de 2-(2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (14A)

Una mezcla de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)acetato de metilo (2,7 g, 9,78 mmol, 1 eq), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,23 g, 12,72 mmol, 1,3 eq), KOAc (1,92 g, 19,56 mmol, 2 eq) y Pd(dppf)Cl2 (500 mg) se sometió a reflujo en 30 mL de tolueno/THF/H2O (0,5 ml/0,5 ml/0,25 ml) en N2 durante 18 h. Esta mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar 1,2 g de **14A**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 7,74 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,69 (s,3H), 2,47 (s, 3H), 1,33-1,32 (dd, 12H).

Paso 8: Síntesis de 2-(2-cloro-5-metil-4-(6-metilpirazin -2-il)fenil)acetato de metilo (15A)

Una mezcla de 2-(2-cloro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo (0,8 g, 2,46 mmol, 1 eq), 2-cloro-6-metilpirazina (0,38 g, 2,95 mmol, 1,2 eq), KOAc (484 mg, 4,94 mmol, 2 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (300 mg) se sometió a reflujo en tolueno/THF/H2O (3,2 ml/3,2 ml/1,6 ml) en N2 durante 18 h. Esta mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con EtOAc (40 mL x 3), la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 0,13 g (18 %) de **15A.** ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d ppm 8,497(s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26-7,25 (s,1H),3,79 (s, 2H),3,73-3,72 (s, 3H), 2,63(s, 3H), 2,35(s, 3H).

Intermedio F: Síntesis de 2-(2-cloro-5-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de metilo (19A)



16A 17A 18A 19A

Paso 1: Síntesis de 2-(2-cloro-4-ciano-5-metilfenil)acetato de metilo (17A)

Una mezcla de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil) acetato de metilo **16A** (4 g, 14,49 mmol, 1 eq), $Zn(CN)_2$ (1,7 g, 14,49 mmol, 1 eq) y Zn (94,2 mg, 1,45 mmol, 0,1 eq) en DMF anhidro (40 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2$ (500 mg) y $Pd_2(dba)_3$ (500 mg) en N_2. La mezcla se agitó a 120 ^{0}C durante 1,5h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua (3 x 50 mL), salmuera (2 x50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (PE/acetato de etilo=10:1 a 3:1) para proporcionar **17A** (0,4 g, 12 %).

Paso 2: Síntesis de 2-(2-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-5-metilfenil)acetato de metilo (18A)

A una solución de 2-(2-cloro-4-ciano-5-metilfenil)acetato de metilo **17A** (0,2 g, 0,896 mmol, 1 eq) y $NH_2OH.HCl$ (0,125 mg, 1,79 mmol, 2 eq) en MeOH (5 mL) se agregó $NaHCO_3$ (0,15 g,

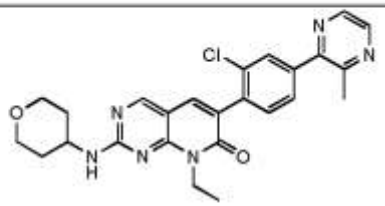
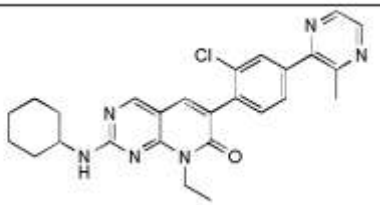
1,79 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 hr, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para retirar MeOH, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar 70 mg de **18A** que se usó en el siguiente paso directamente sin purificación adicional.

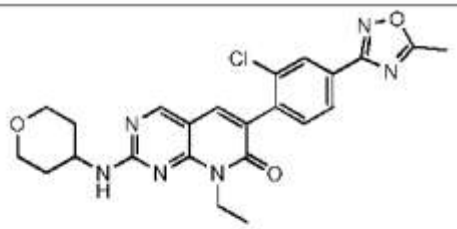
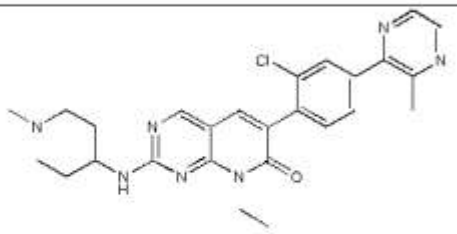
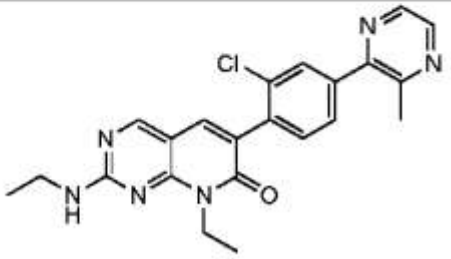
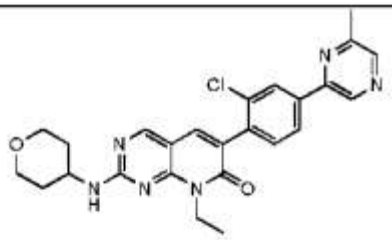
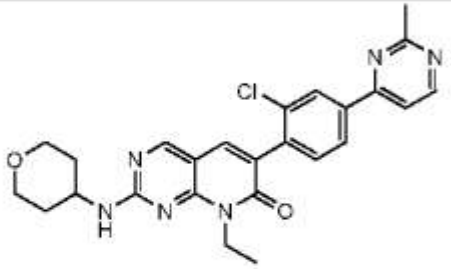
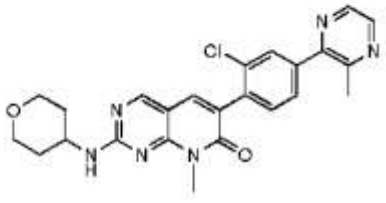
Paso 3: Síntesis de 2-(2-cloro-5-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)acetato de metilo (19A)

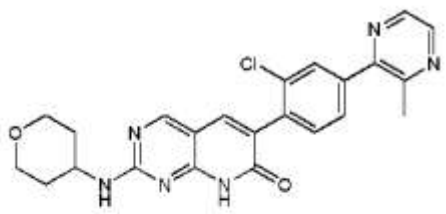
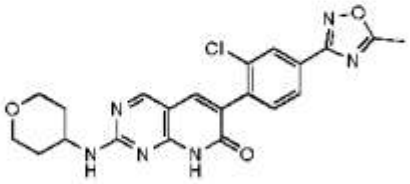
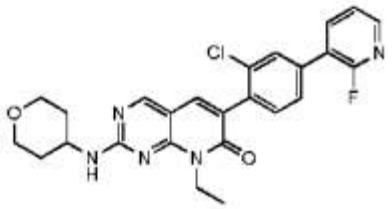
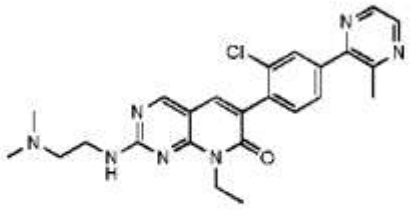
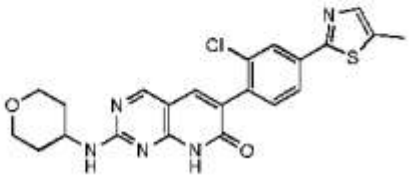
A una solución de 2-(2-cloro-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-5-metilfenil)acetato de metilo **18A** (70 mg, 0,27 mmol, 1 eq) en Ac_2O (5 mL) se calentó a reflujo durante 16 hr. La mezcla se concentró para retirar Ac_2O, se diluyó con EtOAc (10 mL), se lavó con $NaHCO_3$ (10 mL x 3), salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró para proporcionar 30 mg de **19A** que se usó directamente sin purificación adicional.

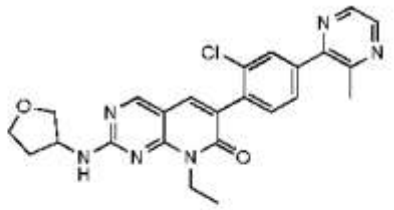
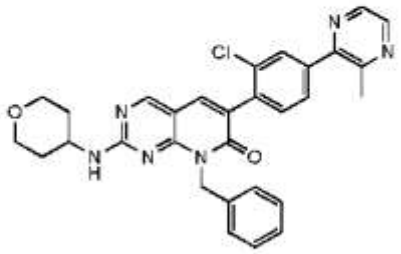
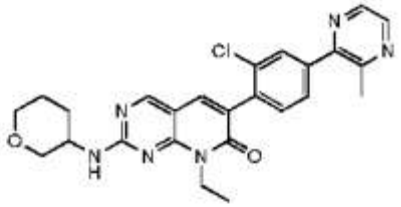
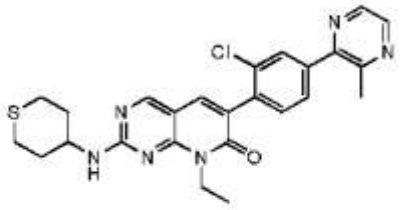
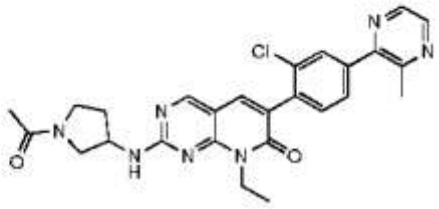
Los compuestos de la Tabla 1 se realizaron usando el método descrito en el Ejemplo 1 usando el fenilacetato, aldehído y amina adecuados. Los compuestos se obtuvieron generalmente luego de la purificación por HPLC preparativa.

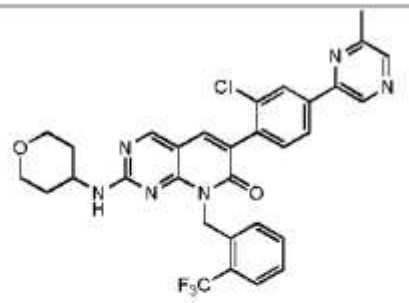
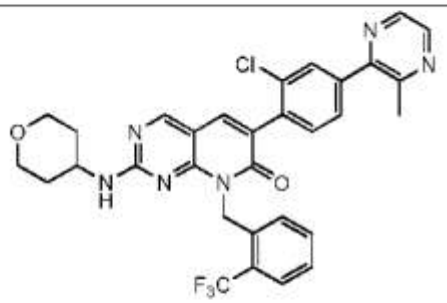
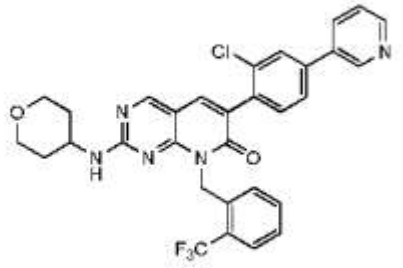
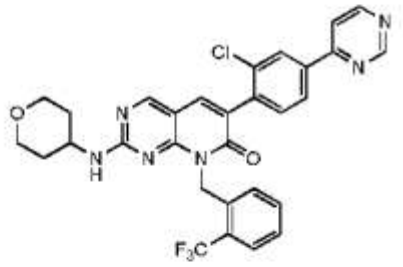
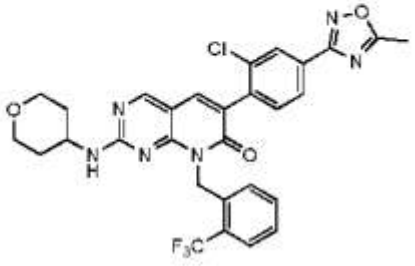
Tabla 1:

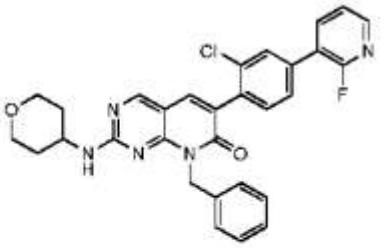
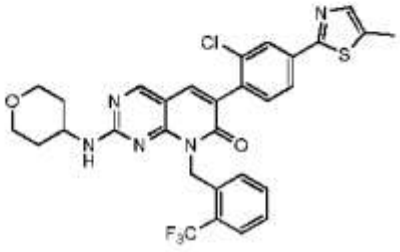
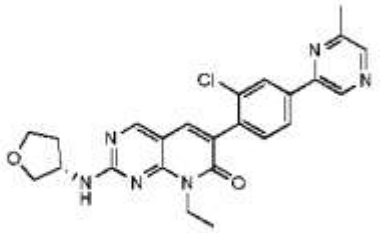
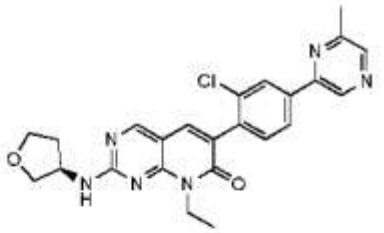
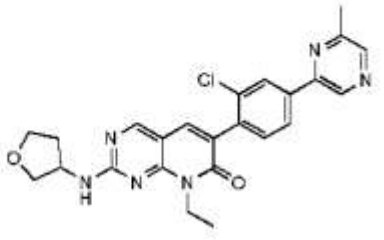
Ej.	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
2		477	A	477.2	3.26
3		475.0	A	475.2	4.16

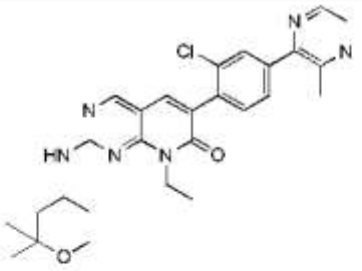
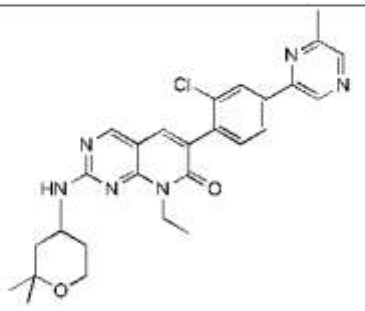
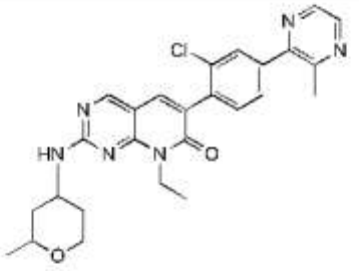
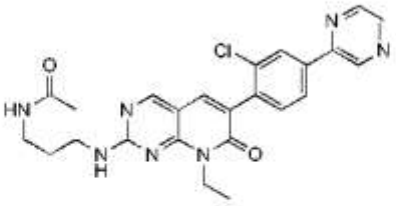
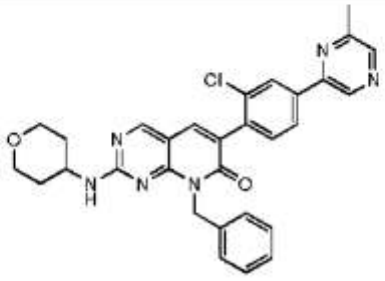
4		466.9	A	467.0	3.53
5		490.0	A	490.2	2.11
6		420.9	A	421.3	3.25
7		477.0	A	477.1	3.55
8		477.0	A	477.2	3.23
9		462.9	A	463.2	2.89

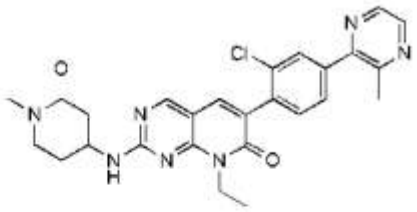
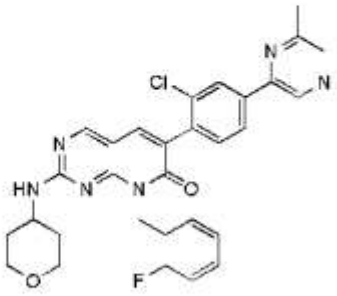
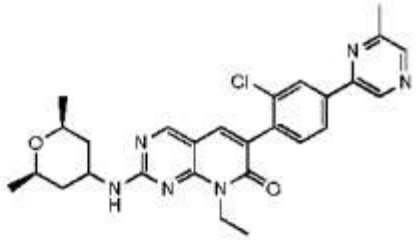
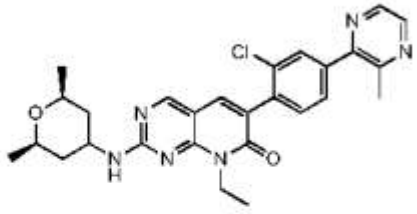
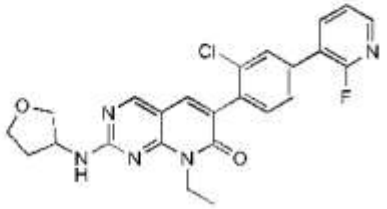
10		448.9	A	449.2	2.50
11		438.9	A	439.0	2.81
12		479.9	A	480.1	3.54
13		464.0	A	464.2	2.03
14		454.0	A	454.2	3.15

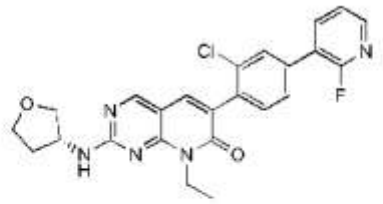
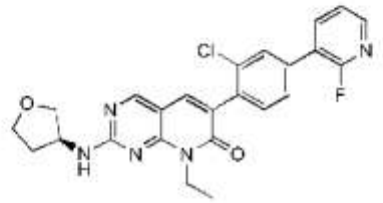
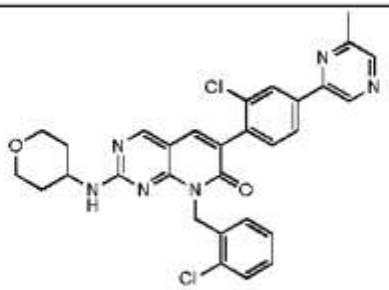
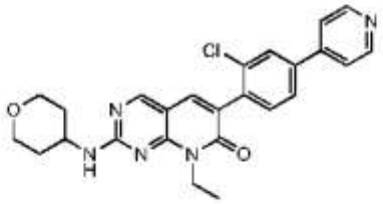
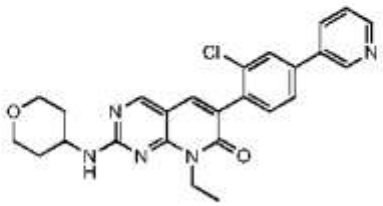
15		462.9	A	463.3	2.92
16		539.0	A	539.2	3.63
17		477.0	A	477.2	1.07
18		493.0	C	493.1	3.69
19		504.0	A	504.3	2.78

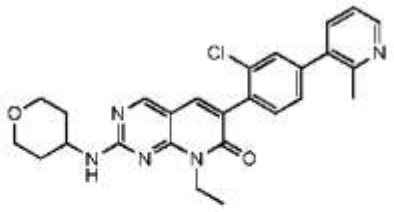
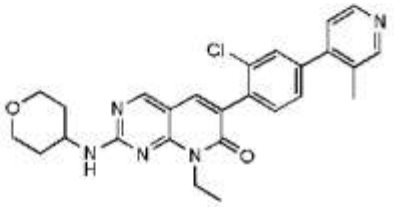
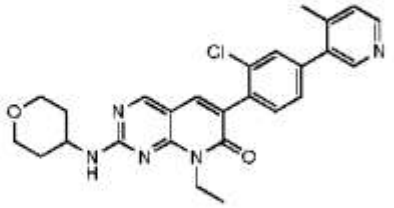
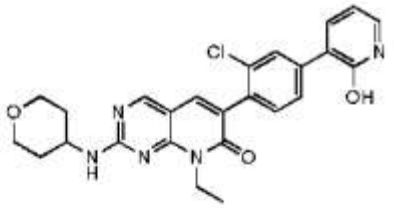
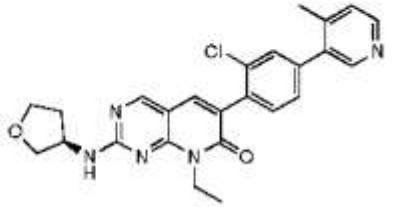
20		607.0	A	607.2	4.42
21		607.0	A	607.3	4.13
22		592.0	E	592.3	3.18
23		593.0	A	593.2	4.03
24		597.0	A	597.2	4.33

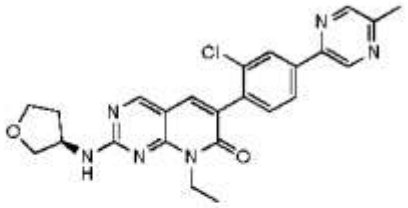
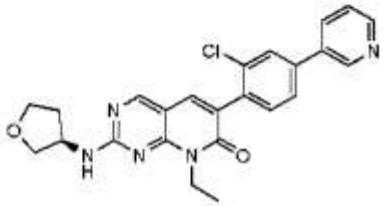
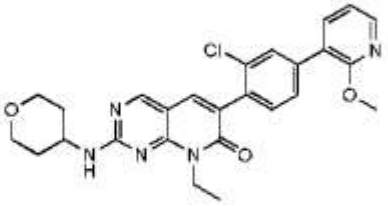
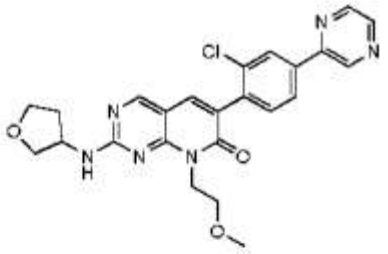
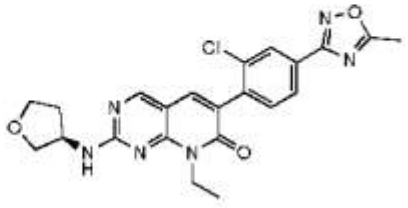
25		542.0	A	542.3	4.01
26		612.1	A	612.2	4.66
27		462.9	A	463.3	3.33
28		462.9	A	463.0	3.32
29		462.9	A	463.2	3.28

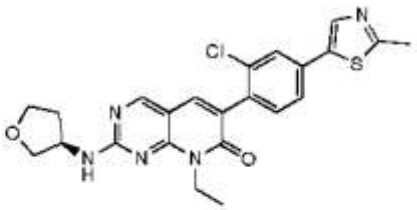
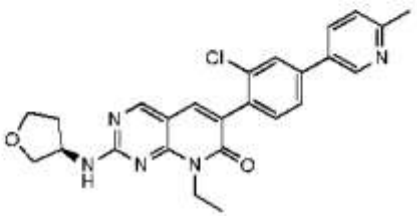
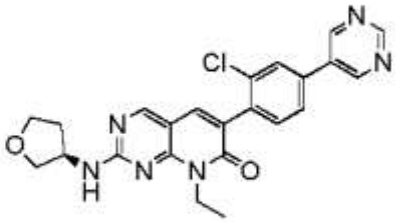
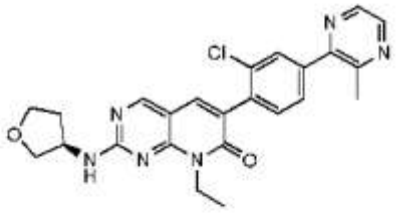
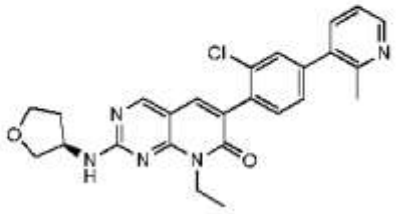
30		505.0	A	505.3	3.37
31		505.0	A	505.2	3.48
32		491.0	A	491.2	3.34
33		490.0	A	490.2	2.59
34		539.0	A	539.2	3.91

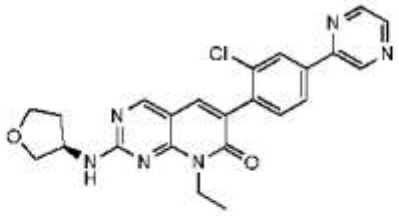
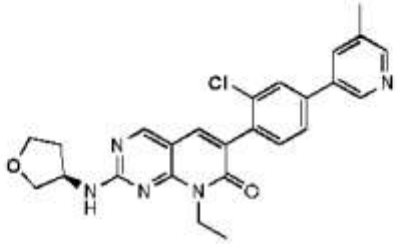
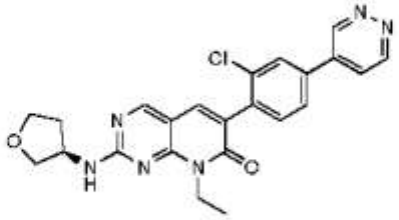
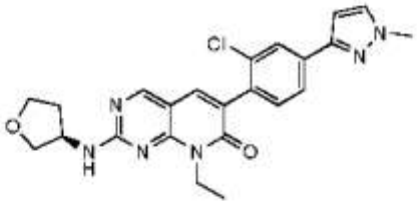
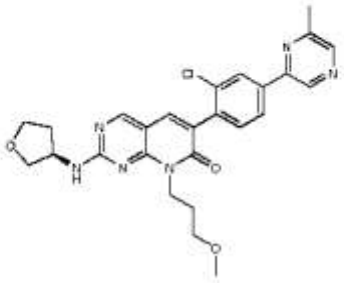
35		504.0	A	504.2	2.82
36		557.0	A	557.3	4.03
37		505.0	A	505.3	3.91
38		505.0	A	505.4	3.614
39		465.9	A	466.1	3.42

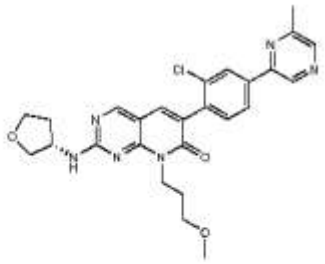
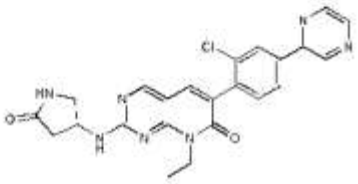
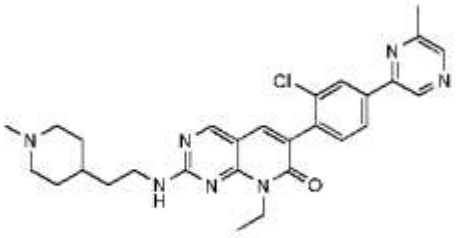
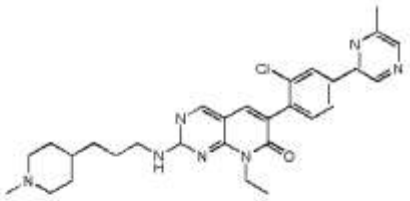
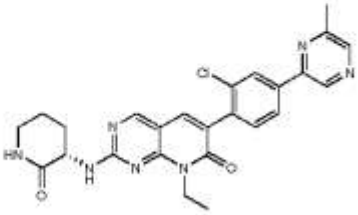
40		465.9	A	466.1	3.41
41		465.9	A	466.2	3.41
42		573.5	A	575.0	1.26
43		462.0	C	462.1	2.20
44		462.0	A	462.3	2.32

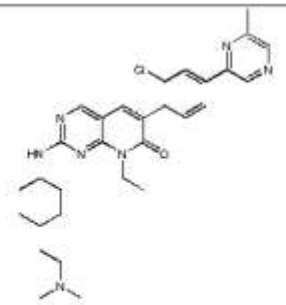
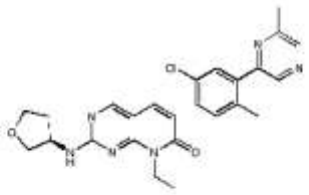
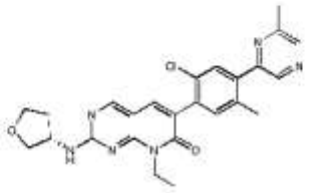
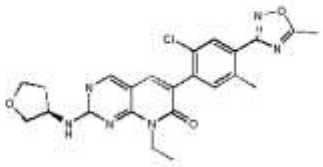
45		476.0	A	476.3	2.18
46		476.0	A	476.2	2.75
47		476.0	A	476.3	2.37
48		478.0	A	478.2	2.98
49		462.0	B	462.3	2.59

50		462.9	C	463.2	3.94
51		447.9	C	448.3	2.67
52		492.0	C	492.3	4.62
53		478.9	C	479.2	3.49
54		452.9	C	453.2	4.00

55		468.0	C	468.1	3.92
56		462.0	C	462.3	2.65
57		448.9	C	449.2	2.49
58		462.9	C	463.3	3.60
59		462.0	C	462.2	2.62

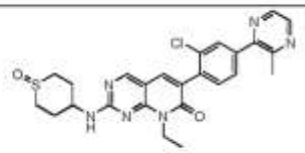
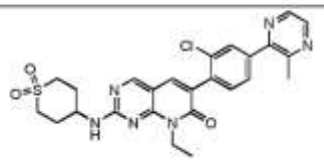
60		448.9	C	449.2	3.69
61		462.0	C	462.3	2.80
62		448.9	C	449.2	3.14
63		450.9	C	451.1	3.70
64		507.0	C	507.3	3.94

65		507.0	C	507.2	3.82
66		475.9	C	476.3	3.37
67		518.1	C	518.3	3.01
68		532.1	C	532.4	3.17
69		490.0	C	490.3	3.43

70		546.1	C	546.4	3.42
71		477.0	D	477.3	3.99
72		477.0	F	477.3	3.99
73		466.9	F	467.0	4.32

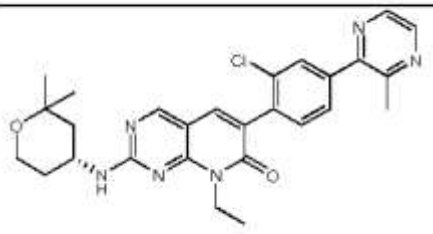
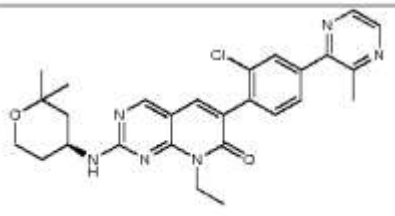
Los compuestos de la Tabla 2 se sintetizaron por oxidación de tetrahidropirano del Ejemplo 18 usando m-CPBA.

Tabla 2

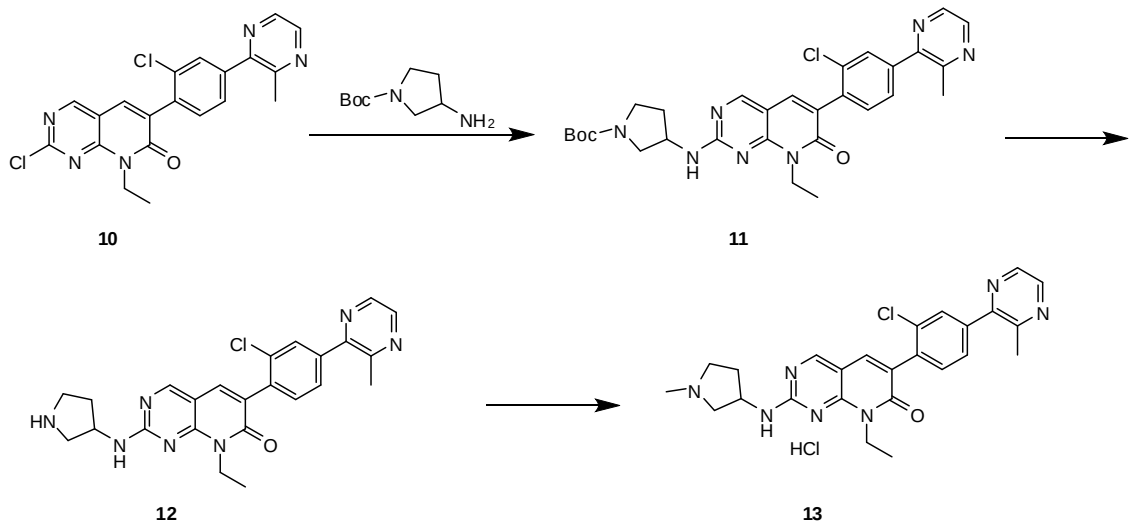
No.	ID de compuesto	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
74	FRAX000964		509.0	A	509.2	2.57
75	FRAX000968		525.0	E	525.2	2.80

Los compuestos en la Tabla 3 se aislaron usando purificación por HPLC quiral de la mezcla racémica que se muestra en el Ejemplo 30 (Condiciones: Instrumento: Thar preparativo SFC 80. Columna: ChiralPak AD-H, 250×30 mm I.D. Fase móvil: A para CO_2 y B para EtOH. Gradiente: A:B =60:40. Velocidad de flujo: 65 mL/min. El compuesto se disolvió en MeOH a 2mg/ml. Inyección: 3 mL por inyección).

Tabla 3

No.	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
76		505.0	C	505.2	4.04
77		505.0	C	505.1	4.04

Ejemplo 78: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etil -2-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (13)



10 11 12 13

Paso 1: Síntesis de 3-((6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (11)

Una mezcla de 2-cloro-6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etilpirido [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona **10** (0,5 g, 1,21 mmol) y 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,45 g, 2,42 mmol) y Et_3N (122 mg, 1,21 mol) en isopropanol (5 mL) se agitó a reflujo durante 18 h. La reacción se monitoreo por LCMS hasta que la reacción se completó. Esta mezcla se evaporó para proporcionar el compuesto **11** (0,4 g) como un sólido amarillo.

Paso 2: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etil-2-(pirrolidin-3-ilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona de terc-butilo (12)

A una solución de **11** (0,4 g, 0,71 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó gota a gota una solución de HCl-MeOH (10 mL, 4N) a una velocidad como para mantener la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Esta mezcla se evaporó y purificó por HPLC preparativa para proporcionar **12** (250 mg). LCMS m/z 462.17 $(M+H)^+$.

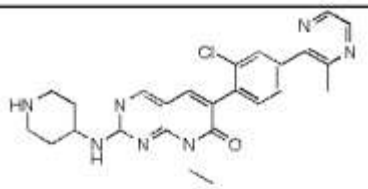
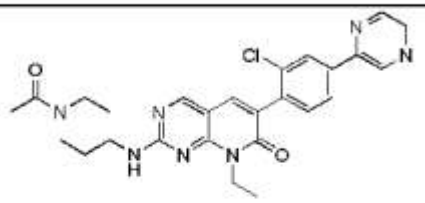
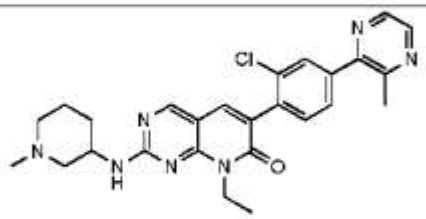
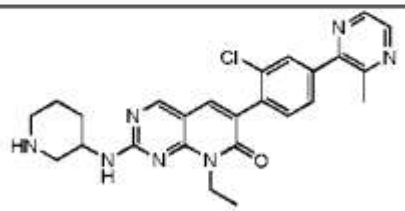
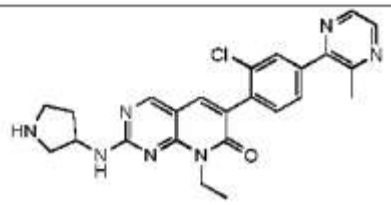
Paso 3: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etil-2-((1-metilpirrolidin-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (13)

A una solución de **12** (200 mg, 0,94 mmol) en THF (4 mL) y diclorometano (5 mL) se agregó gota a gota una solución de formaldehído (114,37 mg, 1,41 mmol, 37 % en H_2O) en THF (1 mL) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Luego se agregó $Na(AcO)_3BH$ (2,98 g, 14,1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se monitoreó por

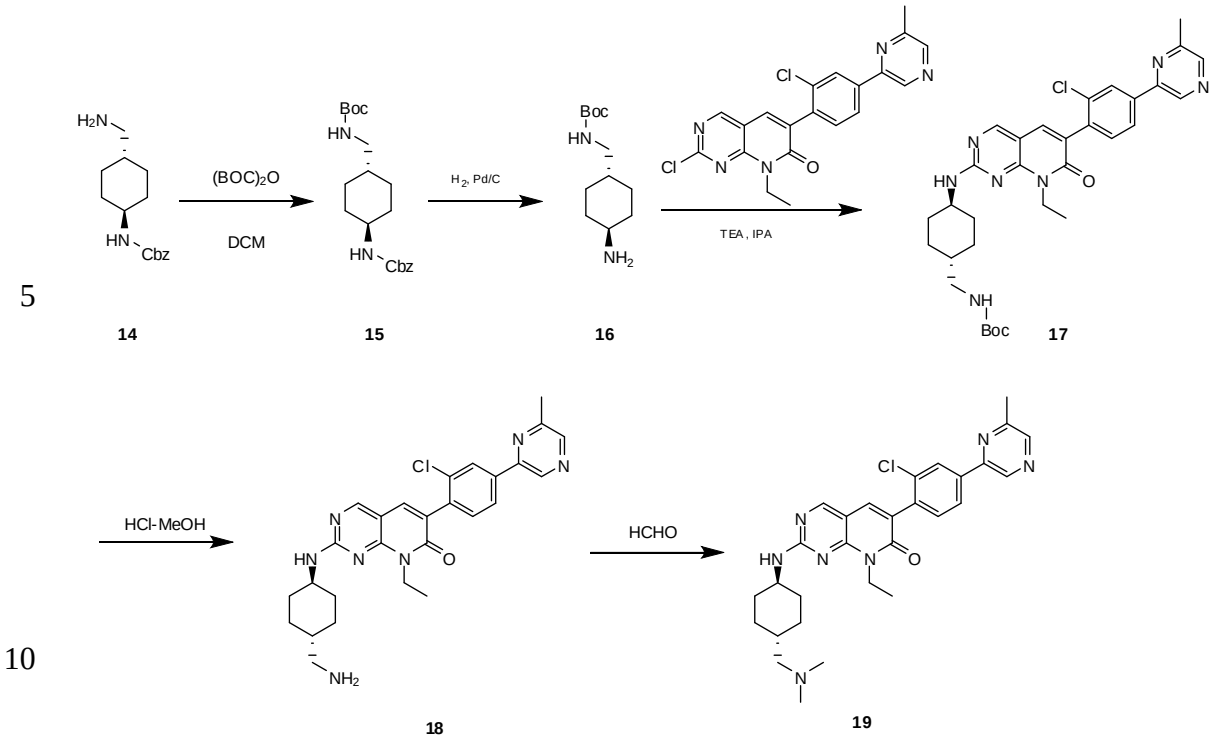
LCMS hasta que la reacción se completó. Esta mezcla se evaporó y luego se purificó por HPLC preparativa para proporcionar **13** (60 mg). LCMS m/z 467,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67-7,65 (dd, 1H), 7,52-7,50 (dd, 1 H), 4,48-4,47 (br, 2H), 4,34-4,32 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,47-2,42 (m , 1H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,24 (t, 3H).

Los compuestos de la Tabla 4 se fabricaron usando el método descrito en el ejemplo 78 usando el aldehído, amina y fenilacetato adecuados. Los compuestos se obtuvieron generalmente luego de la purificación por HPLC preparativa Los compuestos acetilados se fabricaron por reacción con anhídrido acético de las aminas primarias o secundarias.

Tabla 4

No.	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
79		476.0	A	476.1	2.15
80		518.0	E	518.3	2.99
81		490.0	A	490.3	2.11
82		476.0	A	476.3	2.18
83		462.0	A	462.3	2.04

Ejemplo 84: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-2-((trans-1,4)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexilamino)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (19)



Paso 1: Síntesis del intermedio 15

Una solución de $(Boc)_2O$ (2,07 g , 9,5 mmol) en diclorometano (25 mL) se agregó gota a gota a una solución de ((trans-1,4)-4-(aminometil)ciclohexil)carbamato de bencilo **14** (2,5 g , 9,5 mmol) y Et_3N (4 mL, 28,5 mmol) en diclorometano (75 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se extrajo con diclorometano (3 × 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 × 100 mL), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para proporcionar el compuesto **15** (2,9 g, 85 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,35-7,32 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 2,87-2,86 (dd, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H),

1,78-1,75 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,21-1,17 (m, 2H), 1,01-0,98 (m, 2H).

Paso 2: Síntesis de ((trans-1,4)-4-aminociclohexil)metil) carbamato de terc-butilo (16)

A una solución del compuesto **15** (2,9 g, 8 mmol) en metanol (100 mL) se agregó 10 % Pd/C (1,5 g) en Ar. La mezcla se agitó en H_2 (50 psi) a temperatura ambiente durante 4h. Luego de completarse la reacción, la solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar **16** (1,5 g). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,88-2,87 (dd, 2H), 2,69 (m, 1H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,01-0,97 (m, 2H).

Paso 3: Síntesis de ((trans-1,4)-4-(6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-ilamino)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (17)

Una mezcla de 2-cloro-6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (0,5 g, 1,21 mmol) y **16** (0,55 g, 2,42 mmol) y Et_3N (122 mg, 1,21 mol) en

isopropanol (5 mL) se agitó a reflujo durante 18 h. La reacción se monitoreó por LCMS hasta completarse la reacción. Esta mezcla se evaporó para proporcionar el compuesto bruto **17** (0,4 g) como un sólido amarillo.

Paso 4: Síntesis de 2-(((trans-1,4)-4-(aminometil)ciclohexil) amino)-6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (18)

A una solución de **17** (0,3 g, 0,50 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó gota a gota una solución de HCl-MeOH (10 mL, 4N) a una velocidad como para mantener la temperatura a 0 °C, luego la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a ta. La reacción se monitoreó por LCMS hasta que la reacción se completó. Esta mezcla se evaporó y purificó por HPLC preparativa para proporcionar **18** (30 mg). LCMS m/z 504,22 $(M+H)^+$.

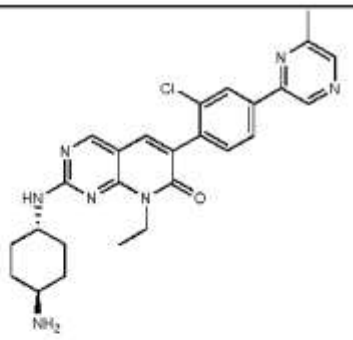
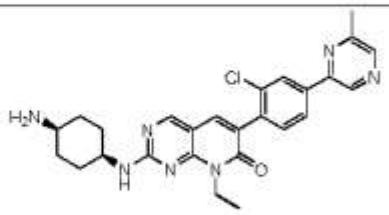
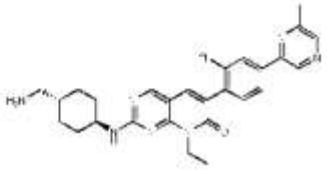
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 9,14 (s, 1H),8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26-8,25 (s, 1H), 8,15-8,12 (dd, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,55-7,53 (dd , 1 H), 4,32-4,31 (m, 2H), 2,68-2,64 (m, 2H),2,58 (s, 3H), 2,48-2,47 (m, 2H),2,05 (m, 1H),1,89-1,82 (m, 2H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,32-1,29 (m , 2H), 1,24-1,21 (m, 3H),1,10-1,04 (m, 2H).

Paso 5: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-2-(((trans-1,4)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexil)amino)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (19)

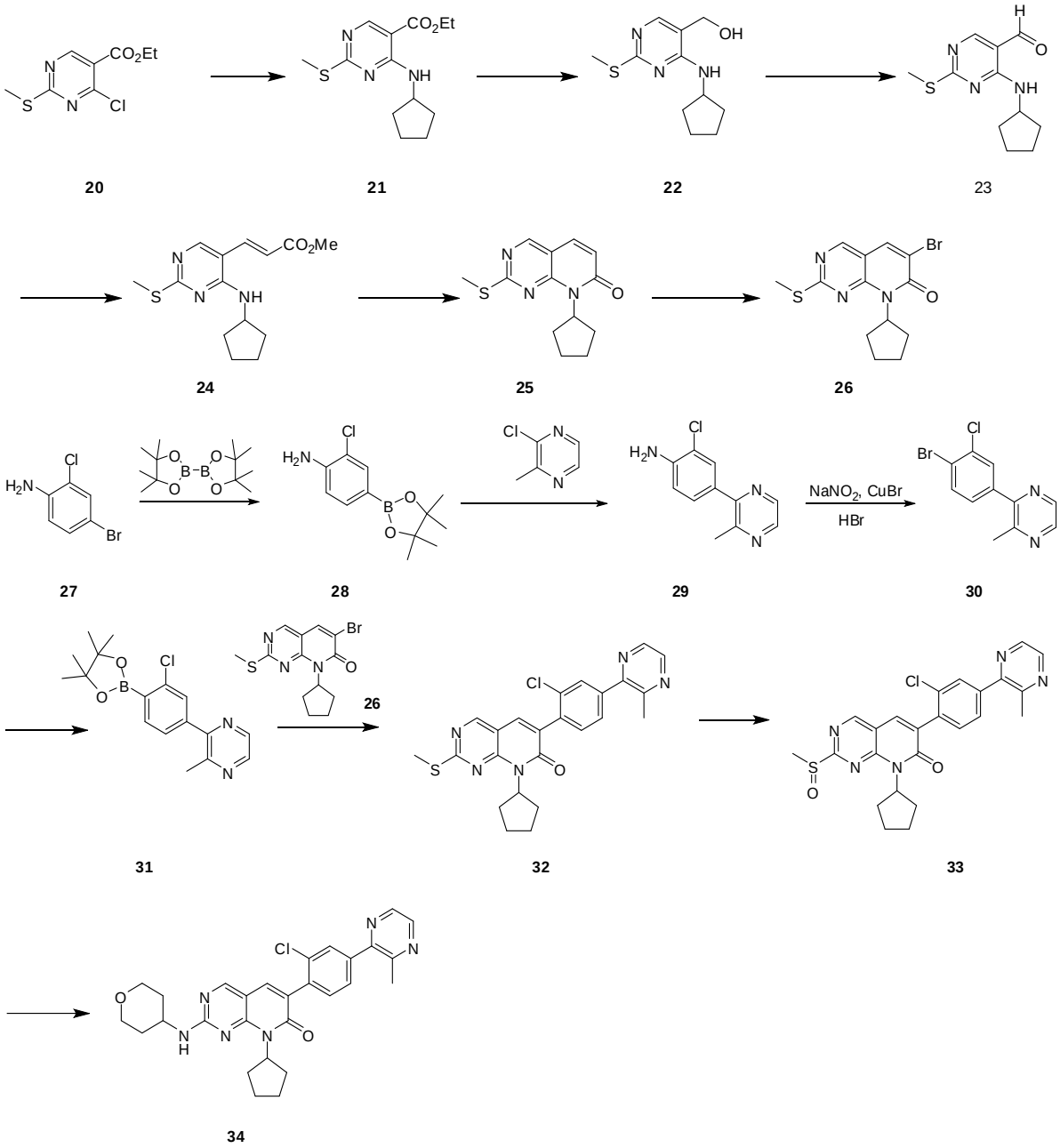
A una solución de **18** (200 mg, 0,40 mmol) en THF (4 mL) y diclorometano (5 mL) se agregó gota a gota una solución de formaldehído (77,84 mg, 0,96 mmol, 37 % en H_2O) en THF (1 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó $Na(AcO)_3BH$ (1,27 g, 6 mmol) a 0 °C a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se evaporó y purificó por HPLC preparativa para proporcionar **19** (108 mg). LCMS m/z 532,22 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) 9,14 (s, 1H),8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14-8,12 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54-7,52 (dd , 1 H), 4,32-4,30 (m, 2H), 2,86 (br, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,03-2,01 (m, 1H),2,05 (m, 1H),1,92-1,90 (m, 3H), 1,88 (br, 1H), 1,6-1,30 (m , 2H), 1,24-1,21 (m, 4H),1,18-1,06 (m, 2H).

Los compuestos de la Tabla 5 se fabricaron usando el método descrito en el ejemplo 84 usando el aldehído, amina y fenilacetato adecuados. Los compuestos se obtuvieron generalmente luego de la purificación por HPLC preparativa

Tabla 5

85		490.0	B	490.1	2.87
86		490.0	B	490.2	3.00
87		504.0	C	504.3	3.12

Ejemplo 88: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-ciclopentil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (34)



Paso 1: Síntesis de etil-(ciclopentilamino)-2-(metiltio) pirimidina-5-carboxilato (21)

A una solución del compuesto **20** (25,59 g, 110 mmol) en THF (500 mL) se agregó ciclopentanamina (18,72 g, 220 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1h. La mezcla se concentró al vacío, se agregó agua (100 mL) y luego se extrajo con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:PE=1:10) para proporcionar **21** (25,3 g) de producto puro.

Paso 2: Síntesis de (4-(ciclopentilamino)-2-(metiltio) pirimidina-5-il)metanol (22)

A una solución del Compuesto **21** (25,23 g, 90 mmol) en THF anhidro (500 mL) se le agregó en porciones $LiAlH_4$ (5,12 g, 135 mmol) a -20 °C - -5 °C. La mezcla se agitó a -20 °C - -5 °C durante 1 hora. Se agregó secuencialmente agua (5 ml), 10 % NaOH ac. (5 ml) y agua (5 mL) a -20 °C - -5 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 * 200 mL). La fase de capa orgánica combinada se lavó con salmuera (3 * 100 mL), se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar 21,54 g del producto bruto **22**. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 3: Síntesis de 4-(ciclopentilamino)-2-(metiltio) pirimidina-5-carbaldehído (23)

Una mezcla del compuesto **22** (21,54 g, 90 mmol), MnO_2 (39,11 g, 450 mmol) en diclorometano (500 ml) se sometió a reflujo durante 18 h. La mezcla se filtró, evaporó y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:PE=1:10) para proporcionar **23** (11,9 g, 56 % de rendimiento).

Paso 4: Síntesis de 3-(4-(ciclopentilamino)-2-(metiltio) pirimidin-5-il)acrilato de (E)-metilo (24)

A una mezcla de NaH (60 %) (2,10 g, 55 mmol) en THF (100 ml) se agregó etoxi(etilperoximetil)fosfinocarboxilato de etilo (12,33 g, 55 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C - 5 °C. La mezcla se agitó a 0 °C - 5 °C durante 0,5 h. A esta suspensión se agregó el compuesto **23** (11,87 g, 50 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C - 5 °C. La mezcla se agitó a ta durante 6 h. Se agregó agua (100 ml) gota a gota a 0 °C - 5 °C. Se agregó acetato de etilo (200 mL) y NaCl ac. sat. (100 mL). Las dos fases se separaron y la capa orgánica se lavó con K_2CO_3 ac. sat. (100 mL) y agua (100 mL). Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4, anhidro, se

filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:PE=1:10) para proporcionar **24** (13,8 g) de producto puro.

Paso 5: Síntesis de 8-ciclopentil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (25)

Una mezcla del compuesto **24** (13,83 g, 45 mmol), DBU (20,55 g, 135 mmol) en NMP (100 mL) se agitó a 120 °C durante 4 horas. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó agua (1000 mL). La mezcla se filtró. El sólido se lavó con H_2O y se secó para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:PE=1:10) para proporcionar **25** (7,84 g).

Paso 6: Síntesis de 6-bromo-8-ciclopentil-2-(metiltio) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (26)

Una mezcla del compuesto **25** (7,84 g, 30 mmol), NBS (5,80 g, 33 mmol) en DMF (60 mL) se agitó a ta durante la noche. Se agregó agua (600 mL). La mezcla se filtró. El sólido se lavó con H_2O y se secó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de

gel de sílice (acetato de etilo:PE=1:10) para proporcionar **26** (6,80 g).

Paso 7: Síntesis de 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (28)

Una mezcla de compuesto 4-bromo-2-cloroanilina **27** (28 g, 0,135 mol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (44,76 g, 0,176 mol), KOAc (16,66 g, 0,17 mol) y Pd(dppf)Cl_2 (5,4 g) se sometió a reflujo en 300 mL de dioxano seco en N_2 durante 18 horas. Esta mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar 50 g de **28** bruto que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS m/z 254 $(M+H)^+$.

Paso 8: Síntesis de 2-cloro-4-(3-metilpiperazin-2-il)anilina (29)

Una mezcla de 2-cloro-3-metilpirazina (5 g, 38,89 mmol), KOAc (7,62 g,77,78 mmol), 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (11,11 g, 50,56 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (1 g, 0,1 eq) en tolueno/THF/H_2O (2:2:1, 70 mL) se agitó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (3

0 mL), se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron. La mezcla bruta se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:PE=1:1) para proporcionar el producto deseado **11** (3 g). LCMS m/z 220 $(M+H)^+$.

Paso 9: Síntesis de 2-(4-bromo-3-clorofenil)-3-metilpirazina (30)

A una solución de 2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)anilina (3 g, 13,65 mmol) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C se agregó nitrito de terc-butilo (3,77 mL, 15,03 mmol) gota a gota en nitrógeno. Luego de la adición, se agregó bromuro de cobre (II) (3,36 g, 15,03 mmol) a la mezcla anterior en partes en nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche mientras se calentó hasta TA. La mezcla de reacción se concentró y se agregó agua al residuo y luego se extrajo acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó y secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo=1:1) para proporcionar 2-(4-bromo-3-clorofenil)-3-metilpirazina **30** (1,2 g). LCMS m/z 284 $(M+H)^+$.

Paso 10: Síntesis de 2-(3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-metilpirazina (31)

Una mezcla de compuesto 2-(4-bromo-3-clorofenil)-3-metilpirazina (1 g, 3,52 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,16 g, 4,57 mol), KOAc (690 mg, 7,04 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (200 mg) se sometió a reflujo en 15 mL de dioxano seco en N_2 durante 18 horas. Esta mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar 1,2 g de **31** bruto, que se usó directamente en el siguiente paso. LCMS m/z 331 $(M+H)^+$.

Paso 11: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-ciclopentil-2-(metiltio)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (32)

Una mezcla de **26** (1,48 g, 4,35 mmol), KOAc (711 mg, 7,26 mmol), **31** (1,2 g, 3,63 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (300 mg, 0,1 eq) en tolueno/THF/H_2O (2:2:1, 20 mL) se agitó a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (30 ml), se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Todas las capas

orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron. Este material bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE:acetato de etilo=1:1) para proporcionar el producto deseado **32** (840 mg). LCMS m/z 464 $(M+H)^+$.

Paso 12: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-ciclopentil-2-(metilsulfinil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (33)

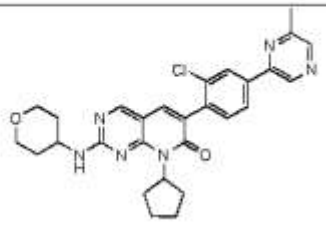
A una solución del compuesto **32** (300 mg, 0,64 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó gota a gota una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (153 mg, 0,71 mmol, 80 %) en diclorometano (2 mL) a 0–5 °C. La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 mL) y agua (10 mL), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El compuesto **33** se obtuvo como un sólido amarillo y se usó sin purificación (310 mg, bruto).

Paso 13: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-ciclopentil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (34)

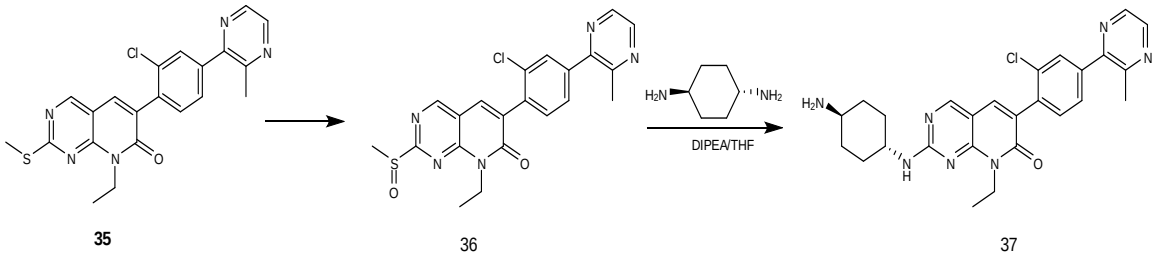
Una mezcla de **33** (310 mg, 0,65 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (197,1 mg, 1,95 mmol) y DIPEA (335,79 mg, 2,60 mmol) en THF (8 mL) se agitó a ta durante 18 horas. Esta mezcla se evaporó para proporcionar el compuesto bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto **34** (153 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δppm: 8,71 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,11 (br, 0,3H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67-7,65 (dd, 1H), 7,51-7,49 (dd, 1H), 5,93-5,90 (br, 1H), 4,11-4,09 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,41-3,35 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,31-2,30 (m, 2H), 1,93-1,71 (m, 6H) , 1,62-1,55 (m, 4H).

El compuesto de la Tabla 6 se fabricó usando el método descrito en el Ejemplo 88 usando la pirazina adecuada en el paso 8.

Tabla 6

No.	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
89		517.0	A	517.3	4.19

Ejemplo 90: Síntesis de 2-(((trans-1,4)-4-aminociclohexil) amino)-6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (37)



35 36 37

Paso 1: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil) -8-etil-2-(metilsulfonil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (36)

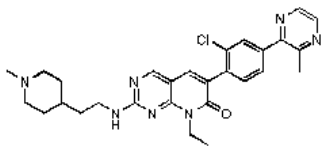
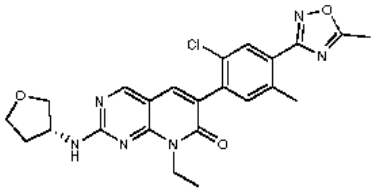
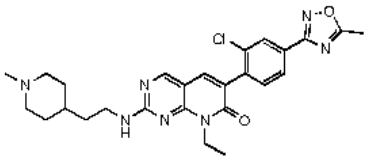
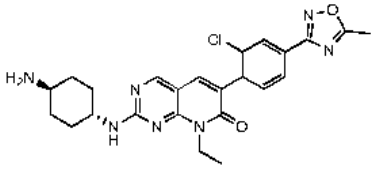
A una solución de **35** (9,29 g, 0,022 mol) en diclorometano (80 mL) se agregó gota a gota una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (80 %, 4,74 g, 0,022 mol) en diclorometano (20 mL) a 0-5 °C y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado (2 x 20 mL) y agua (20 mL), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó. El compuesto **36** se obtuvo como un sólido amarillo y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (10,0 g, bruto).

Paso 2: Síntesis de 2-(((trans-1,4)-4-aminociclohexil)amino)-6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (37)

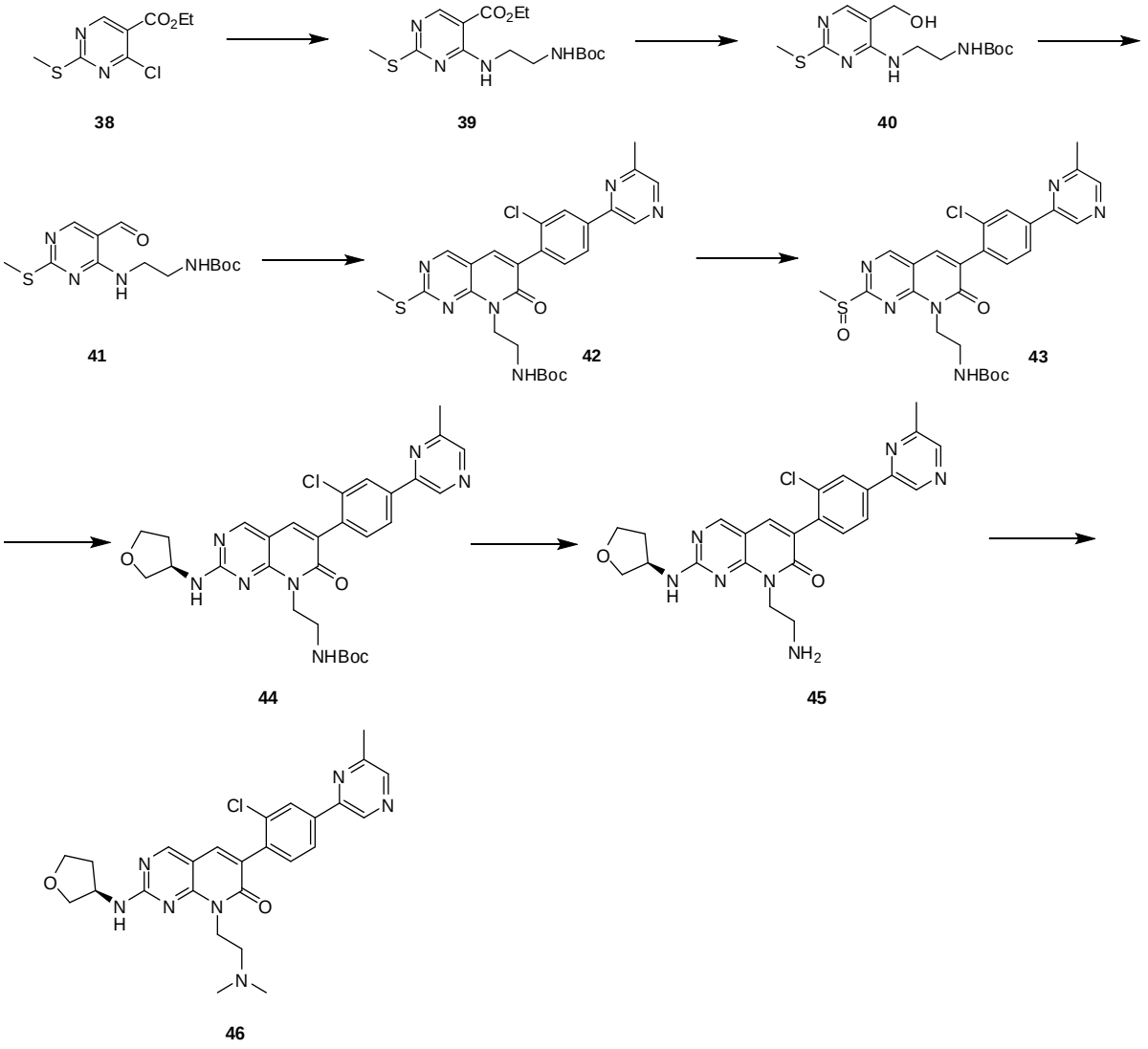
Una mezcla del compuesto **36** (1,0 g, 0,0023 mol) compuesto **3** (0,77 g, 0,0069 mol) y DIPEA (1,187 g, 0,0092 mol) en THF (10 mL) se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla se evaporó para proporcionar el producto bruto que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **37** (24 mg, 2 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,68 (m, 1H), 8,56-8,55 (dd, 2H), 8,08 (s, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,66-7,65 (dd, 1H), 7,52-7,50 (dd, 1H), 4,32-4,31 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,06-2,02 (m, 5H), 1,45-1,41 (m, 4H), 1,24-1,22 (m, 3H).

Los compuestos de la Tabla 7 se fabricaron usando el método descrito en el Ejemplo 90 usando la amina adecuada en el paso 2. Los compuestos se obtuvieron generalmente luego de la purificación por HPLC preparativa.

Tabla 7

No.	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
91		517.24	D	518.20	2.65
92		466.9	F	467.2	4.32
93		507.21	F	508.10	2.91
94		479.18	F	480.2	2.76

Ejemplo 95: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-yl)fenil)-2-(4-(1-metilpiperidin-4-yl)fenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona(46)



Paso 1: Síntesis de 4-((2-((terc-butoxicarbonil)amino)etil) amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo (39)

A una solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo **38** (3,00 g, 13,04 mmol) en THF seco (60 mL) se agregó (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (2,50 g, 15,65 mmol) y trietilamina (1,32 g, 13,04 mmol) a temperatura ambiente en N_2. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (40 mL) y la solución se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron para proporcionar 4-((2-((terc-butoxicarbonil) amino)etil)amino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo **39** (4,60 g) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm: 8,63 (s, 1H), 8,39 (br, 1H), 4,93 (br, 1H), 4,34-4,29 (q, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,38-1,34(t, 3H).

Paso 2: Síntesis de (2-((5-(hidroximetil)-2-(metiltio) pirimidin-4-il)amino)etil)carbamato de terc-butilo (40)

A una solución de **39** (4,6 g, 12,92 mmol) en THF (72 mL) se le agregó en porciones $LiAlH_4$ (512 mg, 13,5 mmol) a -20 a -10°C en N_2. La mezcla se agitó a -20 a -10°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, seguido por la adición de H_2O (0,5 ml) y 10 % de NaOH ac. (0,5 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (50 ml x 3) y las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:PE=1:1→2:1) para proporcionar (2-((5-(hidroximetil)-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)etil) carbamato de terc-butilo **40** (2,26 g) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm: 7,69 (s, 1H), 6,33 (br, 1H), 5,18 (br, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Paso 3: Síntesis de (2-((5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il)amino)etil) carbamato de terc-butilo (41)

Una mezcla de **40** (2,26 g, 7,20 mmol), MnO_2 (6,30 g, 72,0 mmol) en diclorometano (80 mL) se calentó a reflujo en N_2 durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y evaporó para proporcionar (2-((5-formil-2-(metiltio)pirimidin-4-il) amino)etil) carbamato de terc-butilo **41** (2,0 g) como un sólido blanco. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm: 9,73 (s, 1H), 8,76 (br, 1H), 8,34 (s, 1H), 4,89 (br 1H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

Paso 4: Síntesis de (2-(6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-2-(metiltio)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)carbamato de terc-butilo (42)

Una mezcla de **41** (490 g, 1,57 mmol), 2-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)acetato de metilo (436 mg, 1,57 mmol), K_2CO_3 (650 mg, 4,71 mmol) en DMF (10 mL) se calentó a 70 °C durante la noche en una atmósfera de N_2. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó hielo. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se disolvió en diclorometano. La mezcla se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró para proporcionar **42** (0,75 g) como un sólido amarillo. El compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm: 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95-7,67 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,20-7,19 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 2,60-2,59 (d, 6H), 1,30 (s, 9H).

Paso 5: Síntesis de 2-(6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)carbamato de terc-butilo (43)

A una mezcla de **42** (300 mg, 0,56 mmol) en diclorometano (7,5 mL) se agregó gota a gota a una solución de ácido 3-clorobenzoperoxoico (80 %) (131 mg, 0,61 mmol) en diclorometano (3,5 mL) a -10 a -0°C durante 20 minutos en N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con una solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron para proporcionar 350 mg de producto bruto. El producto bruto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm: 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,95-7,67 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 7,20-7,19 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 2,60-2,59 (d, 6H), 1,30 (s, 9H).

Paso 6: Síntesis de (2-(6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il) fenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)carbamato de terc-butilo (44)

Una mezcla de **43** (350 mg, 0,63 mmol), DIPEA (163 mg, 1,26 mmol) y clorhidrato de (R)-tetrahidrofuran-3-amina (117 mg, 0,95 mmol) en THF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante la noche. La mezcla se inactivó con H_2O y se

extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron para proporcionar **44** (0.35 g) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 7: Síntesis de (2-(6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il) fenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)carbamato de terc-butilo (45)

A una solución de **44** (0,35 g, 0,61 mmol) en MeOH (7 mL) se agregó gota a gota HCl-MeOH (20 mL, 4N) a una velocidad como para mantener la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó luego durante 2 horas a ta. Esta mezcla se concentró y purificó por HPLC preparativa para proporcionar **45** (80 mg). LCMS m/z 478.1 $(M+H)^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δppm: 9,15 (s,1H), ,8,67 (s, 1H),8,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,22-8,21 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H) , 2,85-2,81 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,21-2,20 (m, 1H) , 1,98-1,94 (m, 1H).

Paso 8: Síntesis de (2-(6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)

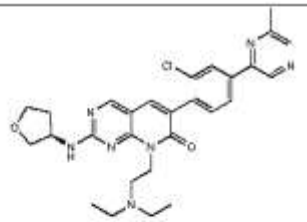
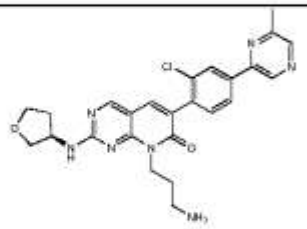
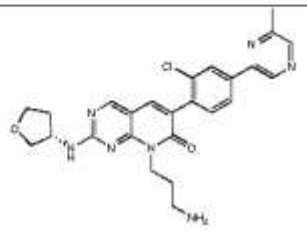
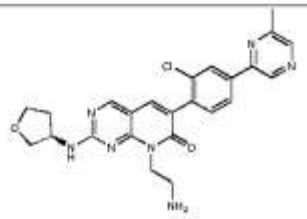
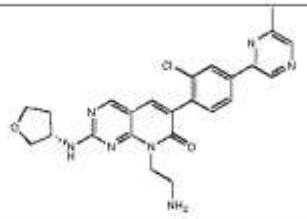
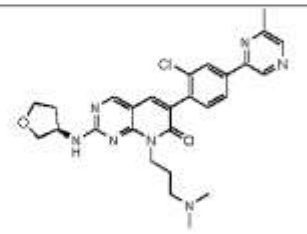
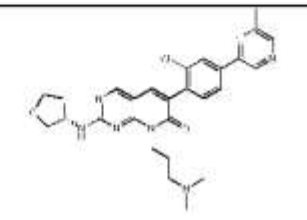
fenil)-2-(metilsulfinil)-7-oxopirido[2,3-d]pirimidin-8(7H)-il)etil)carbamato de terc-butilo (46)

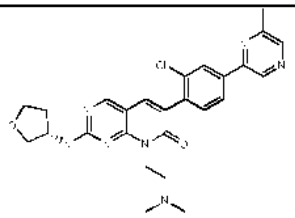
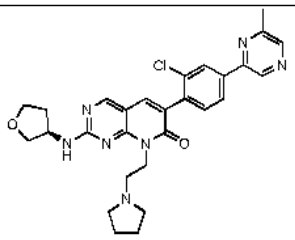
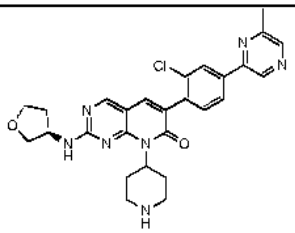
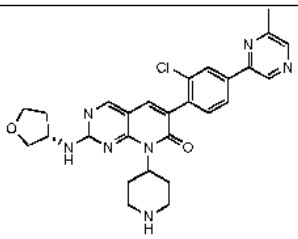
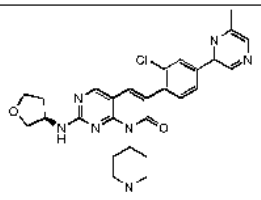
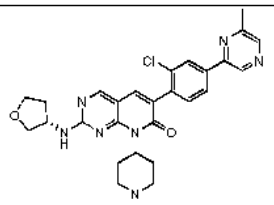
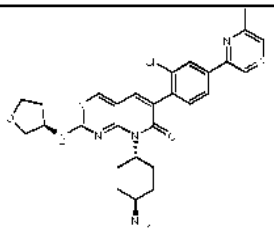
Una solución de **45** (100 mg, 0,21 mmol) en THF/diclorometano (2 mL/2 mL) se enfrió hasta 0 °C usando un baño de hielo-agua. HCHO (37 % en agua, 40,8 mg, 0,503 mmol) en THF (1 mL) se agregó gota a gota a la mezcla y la solución se agitó a 0 °C durante 20 min. $NaBH(OAc)_3$ (666,7 mg, 3,14 mmol) se agregó gota a gota a la mezcla a 0 °C, y luego la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró y luego se disolvió en diclorometano (5 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. saturado (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y purificaron por TLC preparativa para proporcionar **46** (17,65 mg, 16, 81 %), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14-9,12 (dd,1H), ,8,68-8,66 (dd, 1H),8,56-8,54 (dd, 1H),8,26-8,21 (m, 2H), 8,15-8,12 (m, 1H),7,84-83 (dd, 1H),7,56-7,52 (m, 1H),4,47-4,39 (dd, 3H), 3,95-3,48 (m, 2H), 3,75-3,74 (m,1H), 3,72 (br, 1H) , 2,59-2,58 (dd,3H) , 2,49-2,48 (br, 2H), 2,23-2,21 (dd,7H) , 1,97-1,96 (br, 1H).

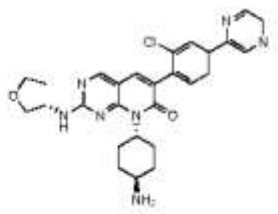
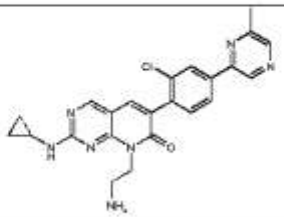
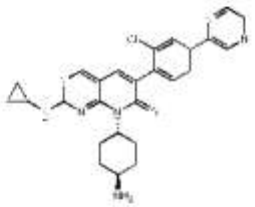
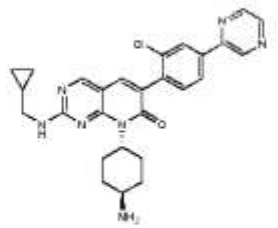
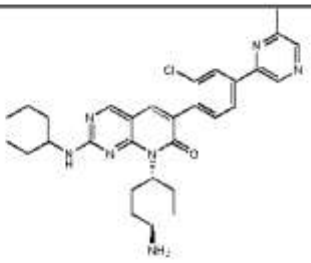
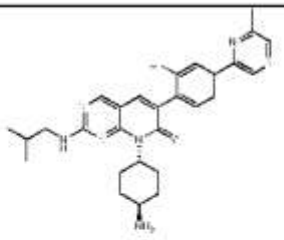
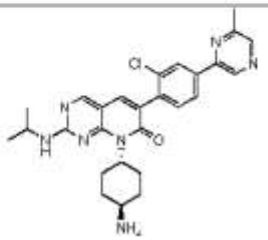
Los compuestos de la Tabla 8 se sintetizaron usando el método del Ejemplo 95 usando la anilina, aldehído y fenilacetato adecuados. Los compuestos se obtuvieron generalmente luego de

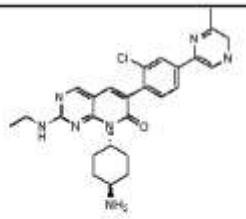
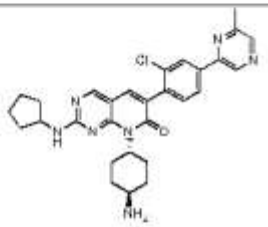
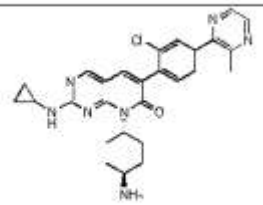
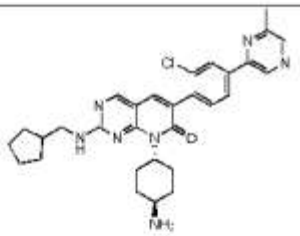
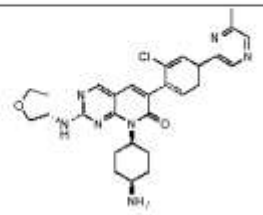
la purificación por HPLC preparativa o TLC preparativa. Cuando se prefirió la formación de sal, los análogos finales se disolvieron en MeOH, y se agregó HCl/EtOAc (4N) gota a gota a temperatura ambiente. La concentración de la solución proporcionó la sal de HCl.

Tabla 8

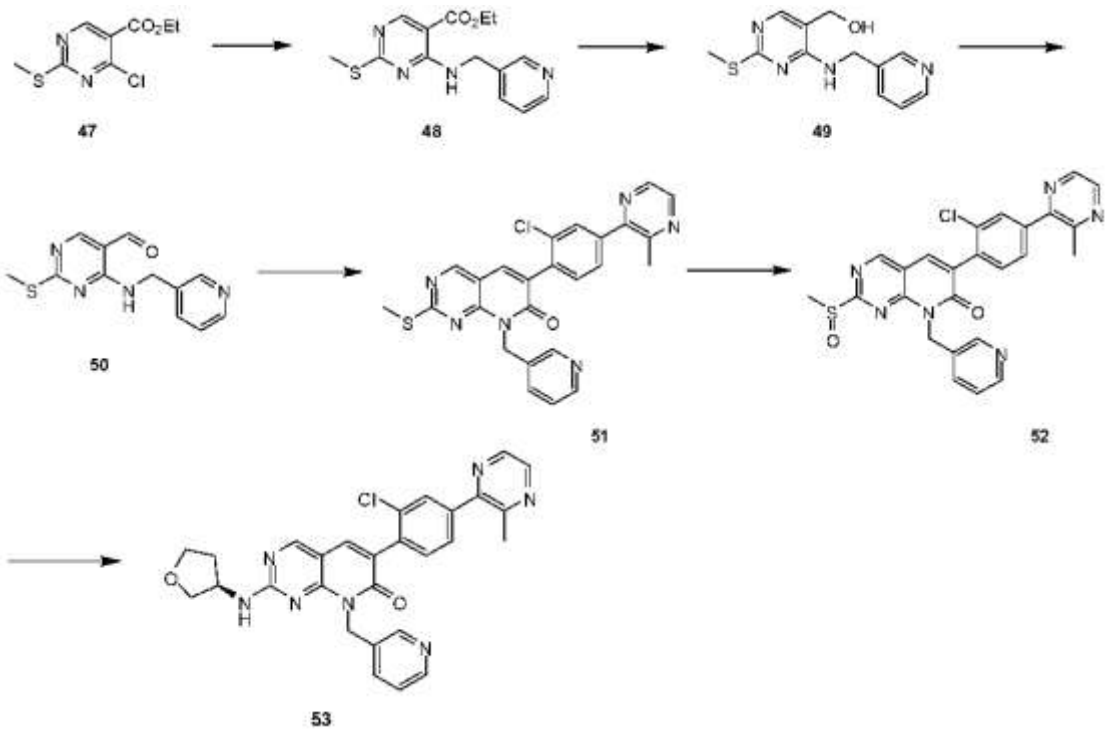
	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
96		533.2	C	534.3	2.94
97		491.2	C	492.3	2.77
98		491.2	C	492.1	2.71
99		477.2	C	478.1	2.63
100		477.2	C	478.3	2.69
101		519.2	C	520.3	2.85
102		519.2	C	520.3	2.84

103		505.2	C	506.3	2.78
104		532.1	C	532.2	2.89
105		517.20	D	518.20	2.88
106		517.20	D	518.30	2.87
107		531.21	F	532.20	2.69
108		531.21	F	532.2	2.71
109		531.21	D	532.1	2.92

110		531.21	F	532.3	2.75
111		447.16	F	448.0	2.61
112		501.2	F	502.3	3.03
113		515.22	F	516.3	3.32
114		543.25	F	544.3	3.67
115		517.24	F	518.3	3.46
116		503.22	C	504.3	3.21

117		489.20	C	490.10	3.03
118		529.24	C	530.20	3.51
119		501.20	C	502.30	2.78
120		543.25	C	544.3	3.78
121		531.21	C	532.3	3.02

Ejemplo 122: Síntesis de (R)-6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-(piridin-3-ilmetil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (53)



Paso 1: Síntesis de 2-(metiltio)-4-((piridin-3-ilmetil)amino pirimidina-5-carboxilato de etilo (48)

A una solución de **47** (2,3 g, 0,01 mol) en THF seco (30 mL) se agregó una solución de piridin-3-ilmetanamina (2,16 g, 0,02 mol) a temperatura ambiente en N_2. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó H_2O (40 mL) y la solución se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron para proporcionar **48** (3,04 g), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: Síntesis de 2-(metiltio)-4-((piridin-3-ilmetil)amino

pirimidin-5-il)metanol (49)

A una solución de **48** (2,0 g, 6,58 mmol) en THF (36 mL) se le agregó en porciones $LiAlH_4$ (370 mg, 9,87 mmol) a -20 ~ -10°C en N_2. La mezcla se agitó a -20 ~ -10°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se agregó H_2O (0,5 ml) y 10 % de NaOH ac. (0,5 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:PE=1:1→2:1) para proporcionar el compuesto **49** (1,63 g) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm: 8,43-8,38 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,46-6,45 (m, 1H), 4,66-4,65 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

Paso 3: Síntesis de 2-(metiltio)-4-((piridin-3-ilmetil)amino pirimidina-5-carbaldehído (50)

Una mezcla de **49** (0,8 g, 3,05 mmol), MnO_2 (2,66 g, 30,5 mmol) en diclorometano (20 mL) se calentó a reflujo en N_2 durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y evaporó para proporcionar el compuesto **50** (0,42 g) como un sólido blanco, que se usó en el siguiente paso sin

purificación adicional.

Paso 4: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-2-(metiltio)-8-(piridin-3-ilmetil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (51)

Una mezcla de **50** (0,82 g, 3,15 mmol), 2-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)acetato de metilo (870 mg, 3,15 mmol), K_2CO_3 (1,31 g, 9,46 mmol) en DMF (17 mL) se calentó a 70 °C durante la noche en una atmósfera de N_2. Luego de enfriarse hasta temperatura ambiente, se agregó hielo y la mezcla se filtró. La torta de filtrado se disolvió en diclorometano, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró para proporcionar **51** (1,33 g) como un sólido amarillo, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 5: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il) fenil)-2-(metilsulfinil)-8-(piridin-3-ilmetil)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (52)

A una mezcla de **51** (200 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (5,0 mL) se agregó gota a gota una solución de ácido 3-clorobenzoperoxoico (80 %) (87 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (2,5 mL) a -10-0℃ durante 20 minutos en N_2. La

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con una solución $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se extrajo con diclorometano (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y evaporaron para proporcionar **52** (200 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

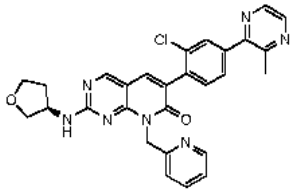
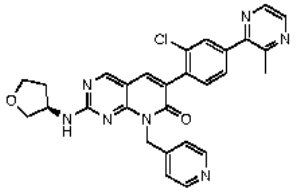
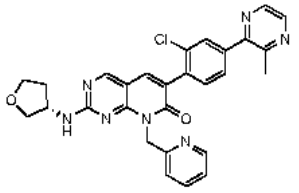
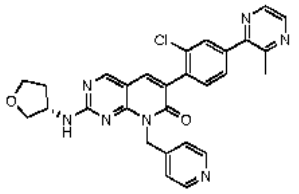
Paso 6: Síntesis de (R)-6-(2-cloro-4-(3-metilpirazin-2-il)fenil)-8-(piridin-3-ilmetil)-2-((tetrahidrofuran-3-il)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (53)

A una mezcla de **52** (200 mg, 0,40 mmol) y clorhidrato de (R)-tetrahidrofuran-3-amina (158 mg, 1,19 mmol) en THF (4 ml) se agregó DIPEA (206 mg, 1,69 mmol) a temperatura ambiente en N_2. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **53** (45 mg) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,73-8,70 (m,1H), ,8,60-8,56 (m, 2H), 8,45-8,43 (m, 1H), 8,28-8,29 (m, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 5,53-5,48 (m, 2H), 4,53-4,41 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 2H),

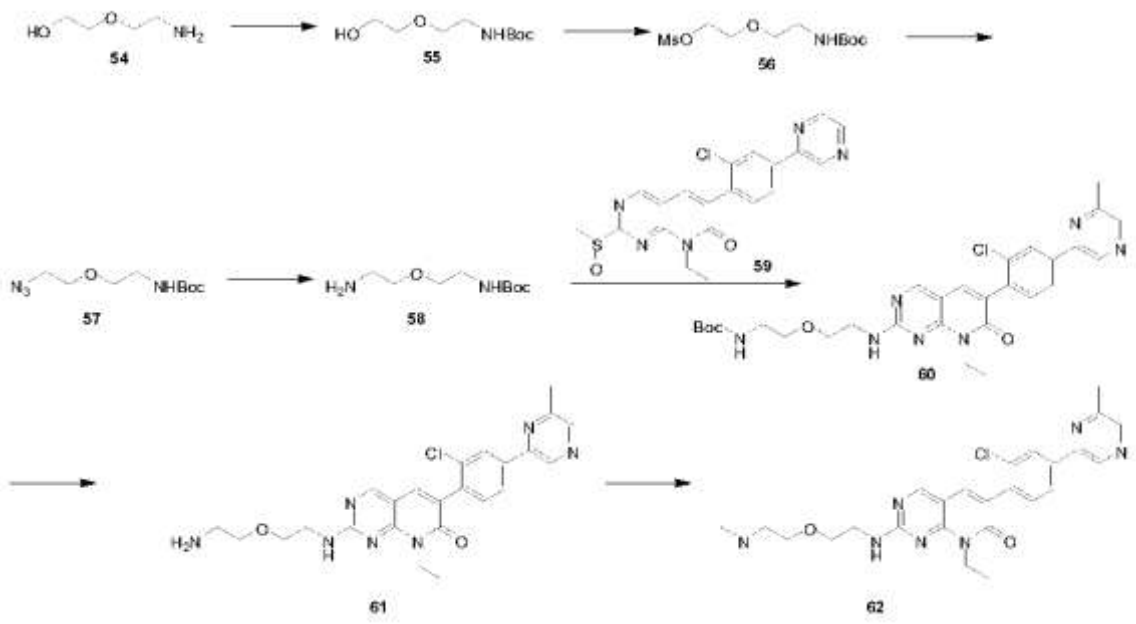
3,73-3,67 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 1H) , 2,62 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 1H) , 1,88-1,86 (m, 1H).

Los compuestos de la Tabla 9 se sintetizaron usando el método del Ejemplo 122 usando la anilina, aldehído y fenilacetato adecuados. Los compuestos se obtuvieron generalmente luego de la purificación por HPLC preparativa.

Tabla 9

No.	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
123		526.0	C	526.3	2.74
124		526.0	C	526.3	2.56
125		526.0	C	526.0	2.77
126		526.0	C	263.7	2.59

Ejemplo 127: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-2-((2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)amino)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (62)



Paso 1: Síntesis de (2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamato de terc-butilo (55)

Una solución de $(Boc)_2O$ (31,17 g, 0,143 mol) en diclorometano (150 mL) se agregó gota a gota al compuesto 2-(2-aminoetoxi)etanol **54** (15 g, 0,143 mol) y Et_3N (60 mL, 0,429 mol) en diclorometano (300 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 horas. La mezcla de reacción combinada se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró para proporcionar (2-(2-

hidroxietoxi)etil)carbamato de terc-butilo **55** (30 g). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,66-3,64 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 4H), 3,23-3,21 (t, 2H), 1,43 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de metanosulfonato de 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)etilo (56)

Una solución de cloruro de metanosulfonilo (18,32 g, 0,16 mol) en diclorometano (100 mL) se agregó gota a gota al compuesto (2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamato de terc-butilo **55** (30,0 g, 0,146 mol) y Et_3N (30 mL, 0,219 mol) en diclorometano (500 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró para proporcionar metansulfonato de 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi) etilo **56** (37 g). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 4,36-4,34 (m,2H), 3,73-3,71 (m, 2H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,30-3,22 (t, 2H), 3,08 (s, 3H),1,43 (s, 9H).

Paso 3: Síntesis de (2-(2-azidoetoxi)etil)carbamato de terc-butilo (57)

Se agregó azida de sodio (1,76 g, 0,0272 mol) a una solución del compuesto metanosulfonato de 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)etilo **56** (7,0 g, 0,0247 mol) en DMF (150 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua fría. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y concentraron para proporcionar (2-(2-azidoetoxi)etil) carbamato de terc-butilo **57** (5,0 g) como un aceite. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3,65-3,62 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Paso 4: Síntesis de (2-(2-aminoetoxi)etil)carbamato de terc-butilo (58)

A una solución de (2-(2-azidoetoxi)etil)carbamato de terc-butilo **57** (5,0 g, 0,0217 mol) en metanol (100 mL) se agregó 10 % Pd/C (2,5 g) en Ar. La mezcla se agitó en H_2 (50 psi) a temperatura ambiente durante la noche. Luego de filtrarse a

través de una almohadilla de celite, la capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar (2-(2-aminoetoxi)etil)carbamato de terc-butilo **58** (3,0 g). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3,48-3,45 (m, 4H), 3,23-3,20 (t, 2H), 2,77-2,75 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Paso 5: Síntesis de (2-(2-((6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etil-7-oxo-7,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-2-il)amino)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo (60)

Una mezcla de **58** (1,0 g, 0,0023 mol) y (2-(2-aminoetoxi)etil)carbamato de terc-butilo **59** (1,4 g, 0,0069 mol) y DIPEA (1,18 g, 0,0092 mol) en THF (15 mL) se agitó a ta durante 18 horas. La mezcla se evaporó para proporcionar **60** (2,0 g), que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS m/z 580,08 $(M+H)^+$.

Paso 6: Síntesis de 2-((2-(2-aminoetoxi)etil)amino)-6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (61)

A una solución de **60** (2,0 g, 3,4 mol) en MeOH (20 mL) se agregó gota a gota HCl-MeOH (20 mL, 4N) a una velocidad para

mantener la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a ta. Esta mezcla se concentró y purificó por HPLC preparativa para proporcionar **61** (178 mg). LCMS m/z 480.18 $(M+H)^+$, ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) 9,14 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26-8,25 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, 1H), 7,84 (s, 4H), 7,55-7,53 (dd, 1H), 4,34-4,33 (m, 2H), 3,65 (m, 6H), 3,0-2,97 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,23-1,21 (m, 3H).

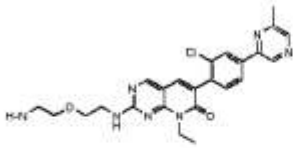
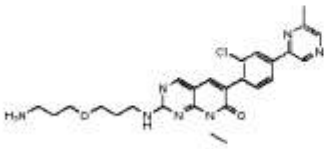
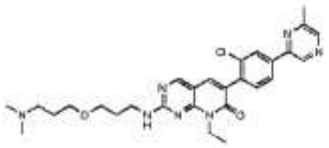
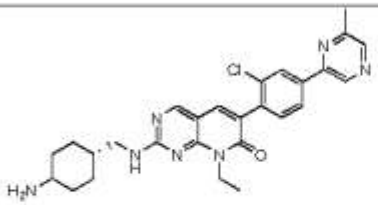
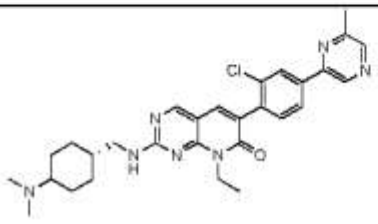
Paso 7: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-2-((2-(2-(dimetilamino)etoxi)etil)amino)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (62)

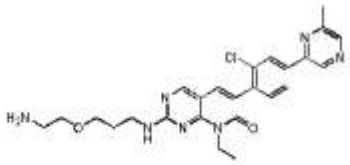
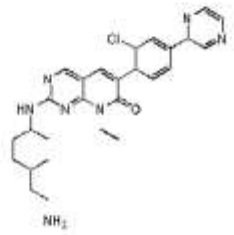
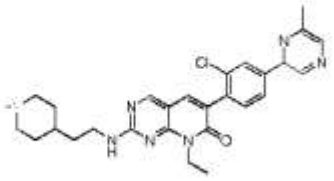
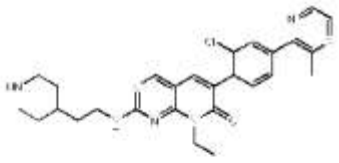
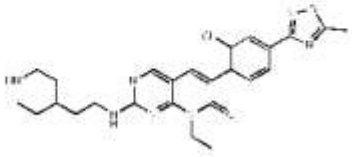
A una solución de **61** (200 mg, 0,40 mmol) en THF (5 mL) y diclorometano (5 mL) se agregó gota a gota una solución de formaldehído (77,84 mg, 0,96 mmol, 37 % en H_2O) en THF (1 mL) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min y luego se agregó $Na(CH_3COO)_3BH$ (1,27 g, 6 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La solución se evaporó y purificó por HPLC preparativa para proporcionar **62** (108 mg). LCMS m/z 508.21 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d_6*) ppm 9,14 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15-8,13 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 4,34-4,32 (br, 3H), 3,75 (m,

2H), 3,67 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,77-2,76 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 1,213-1,22 (m, 3H).

Los compuestos de la Tabla 10 se sintetizaron usando el método del Ejemplo 127 usando la anilina, aldehído y fenilacetato adecuados. Los compuestos se obtuvieron generalmente luego de la purificación por HPLC preparativa. Cuando se prefirió la formación de sal, los análogos finales se disolvieron en MeOH, y se agregó HCl/EtOAc (4N) gota a gota a temperatura ambiente. La concentración de la solución proporcionó la sal de HCl.

Tabla 10

No.	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
128		480.0	D	480.3	2.91
129		508.0	D	508.3	3.04
130		536.1	F	536.3	3.20
131		503.2	F	504.4	3.13
132		531.3	F	532.2	3.01

133		466.9	D	494.3	2.69
134		518.1	D	518.2	3.17
135		503.22	F	252.6	2.93
136		503.22	D	504.1	2.60
137		493.2	F	494.2	3.08

Ejemplos biológicos

Ejemplo 2: Ensayo de inhibición de PAK in vitro

Condiciones de ensayo

Los compuestos se analizan en 1 % de DMSO (final) en el pocillo. Para titulaciones de 10 puntos, se realizaron diluciones en serie de 3 veces. Todas las mezclas de péptido/cinasa se diluyen a una concentración de trabajo de 2X en el amortiguador de cinasa apropiado.

Condiciones de ensayo específicas de la cinasa

PAK1

La mezcla 2X PAK1 / Ser/Thr 19 se prepara en 50 mM de HEPES pH 7,5, 0,01 % de BRIJ-35, 10 mM de MgCl2, 1 mM de EGTA. La reacción de cinasa de 10 µL final consiste en 2,71 - 30,8 ng de PAK1 y 2 µM de Ser/Thr 19 en 50 mM de HEPES pH 7,5, 0,01 % de BRIJ-35, 10 mM de MgCl2, 1 mM de EGTA. Luego de 1 hora de incubación de reacción de cinasa, se agregaron 5 µL de una dilución 1:128 de reactivo de desarrollo A.

PAK2 (PAK65)

La mezcla 2X PAK2 (PAK65) / Ser/Thr 20 se prepara en 50 mM de HEPES pH 7,5, 0,01% de BRIJ-35, 10 mM de MgCl2, 1 mM de EGTA.

La reacción de cinasa de 10 µL final consiste en 0,29 - 6 ng de PAK2 (PAK65) y 2 µM de Ser/Thr 20 en 50 mM de HEPES pH 7,5, 0,01 % de BRIJ-35, 10 mM de MgCl2, 1 mM de EGTA. Luego de 1 hora de incubación de reacción de cinasa, se agregaron 5 µL de una dilución 1:256 de reactivo de desarrollo A.

PAK3

La mezcla 2X PAK3 / Ser/Thr 20 se prepara en 50 mM de HEPES pH 7,5, 0,01% de BRIJ-35, 10 mM de MgCl2, 1 mM de EGTA. La reacción de cinasa de 10 µL final consiste en 2,25 - 22 ng de PAK3 y 2 µM de Ser/Thr 20 en 50 mM de HEPES pH 7,5, 0,01% de BRIJ-35, 10 mM de MgCl2, 1 mM de EGTA. Luego de 1 hora de incubación de reacción de cinasa, se agregaron 5 µL de una dilución 1:256 de reactivo de desarrollo A.

PAK4

La mezcla 2X PAK4 / Ser/Thr 20 se prepara en 50 mM de HEPES pH 7,5, 0,01% de BRIJ-35, 10 mM de MgCl2, 1 mM de EGTA. La reacción de cinasa de 10 µL final consiste en 0,1 - 0,75 ng de PAK4 y 2 µM de Ser/Thr 20 en 50 mM de HEPES pH 7,5, 0,01% de BRIJ-35, 10 mM de MgCl2, 1 mM de EGTA. Luego de 1 hora de

incubación de reacción de cinasa, se agregaron 5 µL de una dilución 1:256 de reactivo de desarrollo A.

CONTROLES DE ENSAYO

Se realizan los siguientes controles para cada cinasa individual y se ubican en la misma placa que la cinasa:

Control de fosforilación de 0% (control de inhibición de 100%)

La relación de emisión máxima se establece por el control de fosforilación de 0% (control de inhibición de 100%), que no contiene ATP y por lo tanto no muestra actividad de cinasa. Este control proporciona 100% de péptido escindido en la reacción de desarrollo.

Control de fosforilación de 100%

El control de fosforilación de 100%, que consiste en un péptido sintéticamente fosforilado de la misma secuencia que el sustrato de péptido, se diseña para permitir el cálculo del porcentaje de fosforilación.

Este control proporciona un porcentaje muy bajo de péptido escindido en la reacción de desarrollo.

La fosforilación de 0% y los controles de fosforilación de 100% permiten calcular el porcentaje de fosforilación lograda en un pocillo de reacción específico. Los pocillos de control no incluyen ningún inhibidor de cinasa.

Control de inhibición de 0%

La relación de emisión mínima en un análisis se establece por el control de inhibición de 0%, que contiene cinasa activa. Este control se diseña para producir un 10–50%* de péptido fosforilado en la reacción de cinasa.

Inhibidor conocido

Se realiza una curva estándar de control de inhibidor conocido, titulación de 10 puntos, para cada cinasa individual en la misma placa que la cinasa para asegurar que la cinasa sea inhibida dentro de un intervalo de IC50 esperado, previamente determinado.

Los siguientes controles se preparan para cada concentración de Compuesto de prueba evaluado:

Interferencia de reacción de desarrollo

La Interferencia de reacción de desarrollo se establece comparando los pocillos de control de compuesto de prueba que no contienen ATP en contraste con el control de fosforilación de 0% (que no contiene el compuesto de prueba). El valor esperado para un compuesto no interferente debería ser 100%. Cualquier valor por fuera de 90% a 110% se marca.

Interferencia de fluorescencia del compuesto de prueba

La Interferencia de fluorescencia del compuesto de prueba se determina comparando los pocillos de control del compuesto de prueba que no contienen la mezcla cinasa/péptido (control péptido cero) contra 0% de control de inhibición. El valor esperado para un compuesto no fluorescente debería ser 0%. Cualquier valor> 20% se marca.

PROTOCOLO DE ENSAYO

Placa Corning con código de barras, NBS de poco volumen, de

384 pocillos negra (Corning Cat. #3676)

1. Agregar las siguientes soluciones a un pocillo en una placa de 384 pocillos:

2,5 µL de 4X del compuesto de prueba OR (100 nL 100X del compuesto de prueba más 2,4 µL de amortiguador de cinasa)

5 µL de 2X de la mezcla péptido/cinasa (PAK)

2,5 µL de 4X de solución ATP

2. Agitar la placa durante 30 segundos

3. Incubar la reacción de cinasa PAK a temperatura ambiente durante 60 minutos

4. Agregar 5 µL de solución de reactivo de desarrollo a cada pocillo

5. Agitar la placa durante 30 segundos

6. Incubar la reacción de desarrollo durante 60 minutos

7. Determinar la fluorescencia usando un lector de placa de fluorescencia

8. Analizar los datos de fluorescencia

Análisis de datos

Las siguientes ecuaciones se usan para cada conjunto de puntos de datos:

	Ecuación
Corrección por fluorescencia de referencia	$FI_{muestra} - FI_{TCFICH}$
Relación de emisión (usando valores corregidos por fluorescencia de referencia)	Emisión de coumarina (455 nm) / Emisión de fluorescencia (520 nm)
% de fosforilación (% de fos)	$\left\{ 1 - \frac{(\text{Relación de emisión} \times F_{(\%\text{fos})}) - C_{(0\%)}}{(C_{(0\%)} - C_{(100\%)}) + [\text{Relación de emisión} \times (F_{(100\%)} - F_{(0\%)})]} \right\} * 100$
% de inhibición	$\left\{ 1 - \frac{\%\ \text{Fos}_{\ \text{Muestra}}}{\%\ \text{Fos}_{\ 0\%\ \text{Control de inhibición}}} \right\} * 100$
Z: (utilizando los valores de Relación de emisión)	$1 - \frac{3*\text{Stde}_{\ 0\%\ \text{Ctl de Fos}} + 3*\text{Stdev}_{\ 0\%\ \text{de inhibición}}}{\text{Media}_{\ 0\%\ \text{Ctl de Fos}} - \text{Media}_{\ 0\%\ \text{de inhibición}}}$
Diferencia entre los puntos de datos (punto individual únicamente)	$\lvert \%\ \text{de Inhibición}_{\text{Punto 1}} - \%\ \text{de Inhibición}_{\text{Punto 2}} \rvert$
Interferencia de reacción de desarrollo (DRI) (no hay control de ATP)	$\frac{\text{Relación de emisión}_{\ \text{Ctl de DRI}}}{\text{Relación de emisión}_{\ 0\%\ \text{de Ctl de Fos}}}$
Interferencia de fluorescencia del Compuesto de prueba (TCFI) (Verificar las emisiones de coumarina y fluorescencia)	$\frac{\text{FI}_{\ \text{Ctl TCFI}}}{\text{FI}_{\ 0\%\ \text{Ctl de inhibidor}}}$

FI = Intensidad de fluorescencia

C100% = señal de emisión de coumarina promedio de 100% de control de fosfato

C0% = señal de emisión de coumarina promedio de 0% de control de fosfato

F100% = señal de emisión de fluoresceína promedio de 100% de control de fosfato

F0% = señal de emisión de fluoresceína promedio de 0% de control de fosfato

DRI = Interferencia de reacción de desarrollo

TCFI = Interferencia de fluorescencia del compuesto de prueba

Software de gráfico

SelectScreen® Kinase Profiling Service usa XL*fit de* IDBS. La curva de respuesta a la dosis se ajusta a la curva del número de modelo 205 (modelo de respuesta a la dosis sigmoidea). Si la parte inferior de la curva no se ajusta entre -20% y 20% de inhibición, se establece en 0% de inhibición. Si la parte superior de la curva no se ajusta entre 70% y 130% de inhibición, se establece en 100% de inhibición.

Tabla de intervalo de cinasa ATP Km y validación del inhibidor

La tabla a continuación proporciona especificaciones y datos alrededor de cada cinasa. Se determinó el valor de IC50 representativo con un inhibidor conocido para cada cinasa en el intervalo de ATP más cercano a ATP Km app.

Cinasa	Sustrato Z'-LYTE	ATP Km app (μM)	Intervalo de ATP (μM)	Inhibidor	IC50 (nM)
PAK1	Ser/Tr 19	48,5	50	Estaurosporina	3,00
PAK2 (PAK65)	Ser/Tr 20	89	75	Estaurosporina	30,0
PAK3	Ser/Tr 20	101	100	Estaurosporina	15,3
PAK4	Ser/Tr 20	3	5	Estaurosporina	9,71

Tabla: IC50 de Inhibición de PAK

Ejemplo	**IC50 de PAK1 (nM)**	**IC50 de PAK2 (nM)**	**IC50 de PAK3 (nM)**	**IC50 de PAK4 (nM)**
1	B	B	B	D
2	B	B	B	D
3	D	C	D	D
4	B	B	B	D

5	C	C	C	D
6	B	B	B	D
7	A	A	B	D
8	B	B	B	D
9	B	B	B	D
10	B	B	C	D
11	B	B	B	D
12	A	B	A	D
13	C	C	C	D
14	D	D	B	D
15	B	B	B	D
16	A	A	B	D
17	B	B	B	D
18	B	B	B	D

19	B	B	C	D
20	B	A	B	D
21	A	A	A	D
22	B	A	B	D
23	B	B	B	D
24	B	B	B	D
25	B	B	B	D
26	B	B	B	D
27	B	A	B	D
28	A	A	B	D
29	B	A	B	D
30	A	A	A	D
31	B	B	B	D
32	B	A	B	D

33	B	A	B	D
34	B	A	B	D
35	B	B	B	D
36	B	B	B	D
37	A	B	B	D
38	A	A	B	D
39	B	B	B	D
40	A	B	B	D
41	A	B	B	D
42	A	B	B	D
43	C	C	D	D
44	B	B	B	D
45	B	C	C	D
46	C	C	C	D

47	B	C	B	D
48	B	B	B	D
49	B	C	C	D
50	B	B	C	D
51	B	B	C	D
52	C	D	D	D
53	B	B	C	D
54	B	B	B	D
55	B	B	C	D
56	C	B	D	D
58	B	B	C	D
59	C	C	C	D
60	B	B	C	D
61	B	B	C	D

62	D	D	D	D
63	B	B	C	D
64	A	A	B	D
65	A	A	B	D
66	B	A	B	D
67	A	A	B	D
68	B	B	B	D
69	D	D	D	D
70	A	A	B	D
71	A	A	B	D
72	A	A	B	D
73	C	C	C	D
74	B	B	C	D
75	B	B	C	D

76	A	A	B	D
77	A	A	B	D
78	B	B	C	D
79	C	C	C	D
80	C	B	C	D
81	B	B	D	D
82	B	B	C	D
83	B	B	C	D
84	A	A	A	D
85	A	A	B	D
86	B	B	C	D
87	A	A	A	D
88	B	B	B	D
89	B	B	B	D

90	B	A	B	D
91	A	A	B	D
92	C	C	B	D
93	A	A	B	D
94	B	B	B	D
95	B	B	C	D
96	B	B	C	D
97	B	A	B	D
98	A	A	A	D
99	A	A	B	D
100	B	A	B	D
101	A	A	B	D
102	A	A	B	D
103	B	B	C	D

104	B	B	C	D
105	B	B	B	D
106	B	B	B	D
107	B	B	C	D
108	B	B	B	D
109	A	A	B	D
110	A	A	A	D
111	B	B	B	D
112	A	A	A	C
113	A	A	A	C
114	A	A	B	D
115	A	A	A	C
116	A	A	A	C
117	A	A	A	C

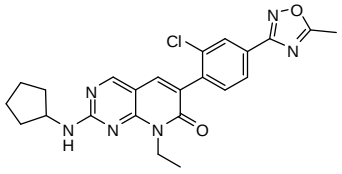
118	A	A	A	C
119	A	A	A	D
122	B	A	B	D
123	B	A	B	D
124	B	B	C	D
125	A	A	B	D
126	B	B	B	D
127	B	B	B	D
128	B	B	B	D
129	A	A	B	D
130	B	B	B	D
131	A	A	B	D
132	B	B	B	D
133	B	B	C	D

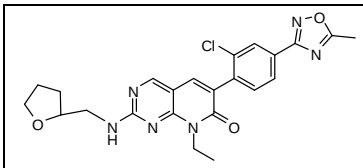
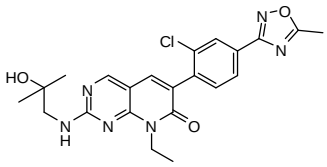
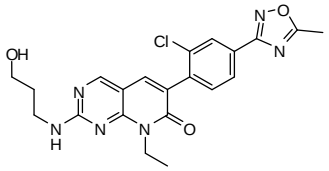
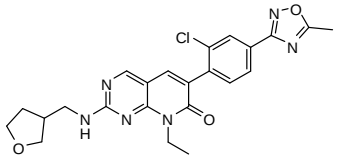
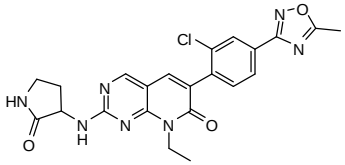
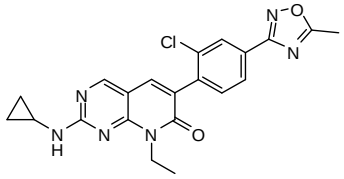
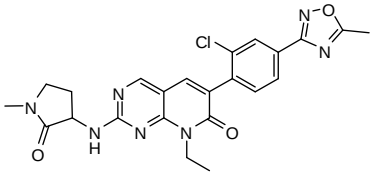
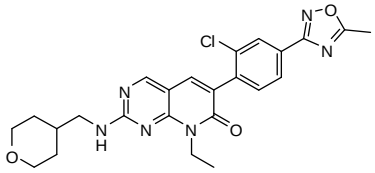
134	A	A	B	D
135	A	A	A	D
136	A	A	B	D
137	B	A	B	D

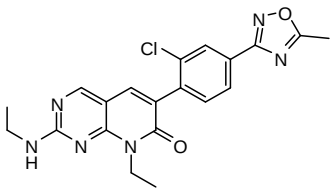
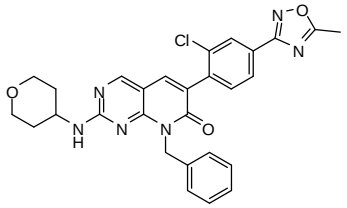
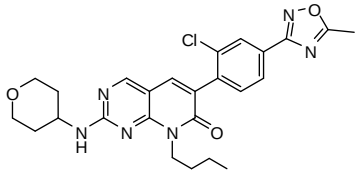
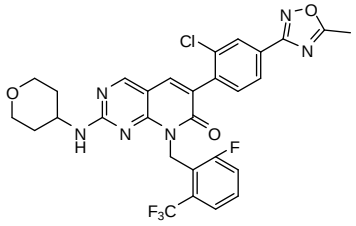
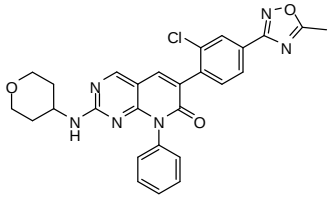
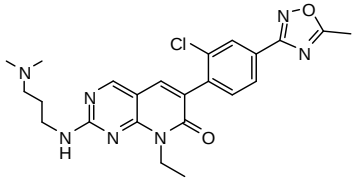
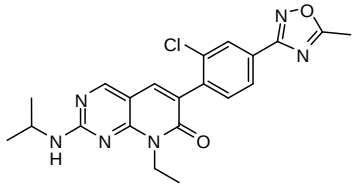
A, IC50 < 50 nM; B, 50 nM ≥ IC50 ≥ 500 nM; C, 0,5 µM < IC50 < 5 µM; D, IC50 ≥ 5 µM

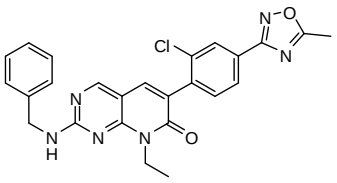
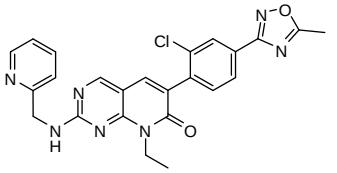
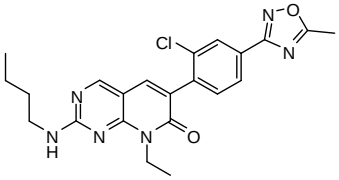
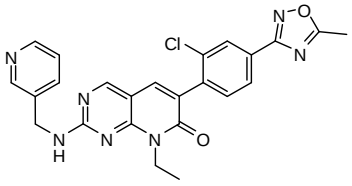
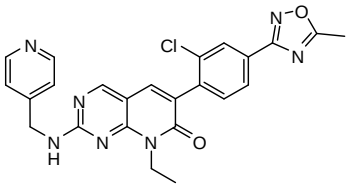
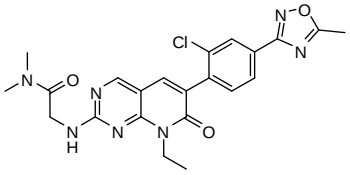
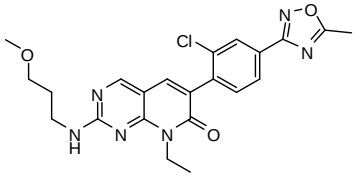
Ejemplo 11: Ensayo de inhibición de PAK in vitro adicional

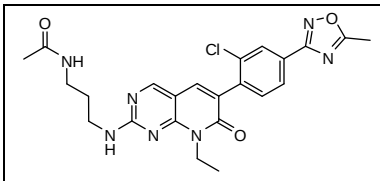
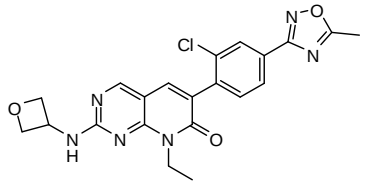
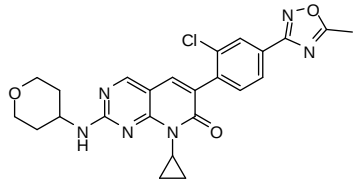
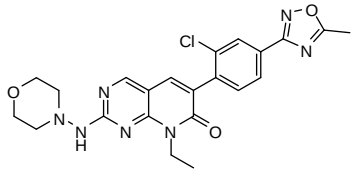
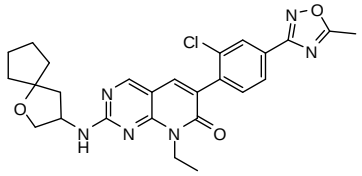
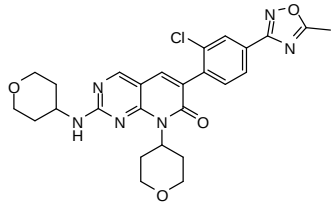
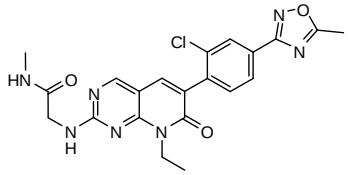
Se realizan ensayos de inhibición similares de PAK1 y PAK4 in vitro en compuestos para el tratamiento del cáncer, pero en concentraciones de ATP de 10uM y 1mM. Los resultados están enumerados en la tabla más abajo.

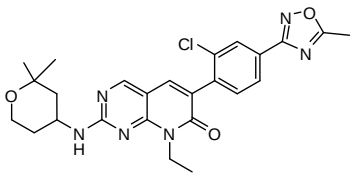
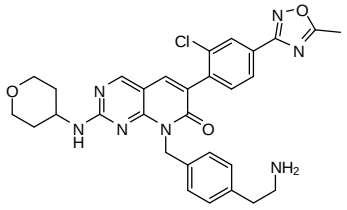
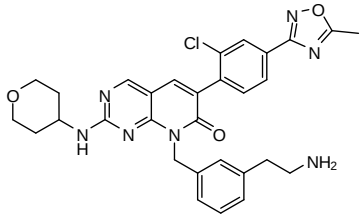
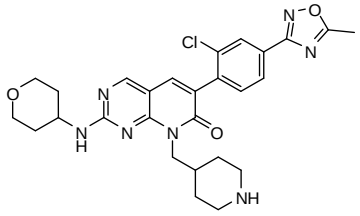
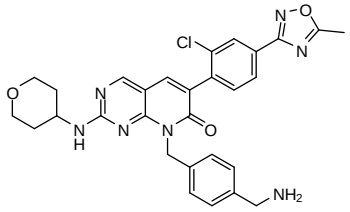
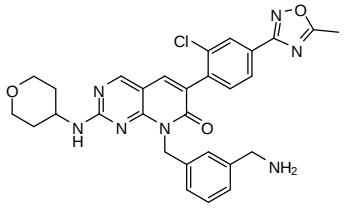
Compuesto	IC50 de PAK1 (10 µM ATP)	IC50 de PAK1 (1 mM ATP)	IC50 de PAK4 (10 µM ATP)
	C	D	C

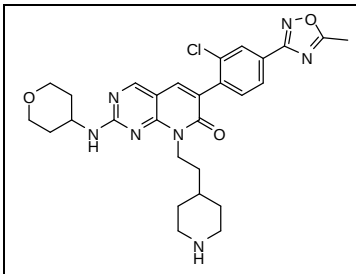
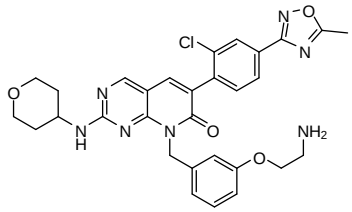
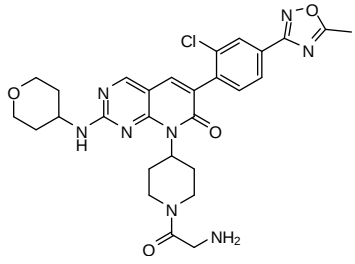
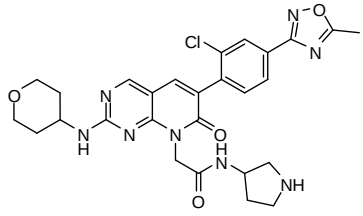
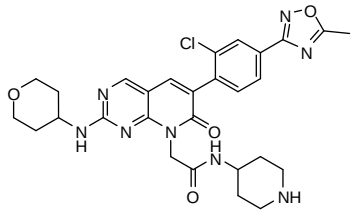
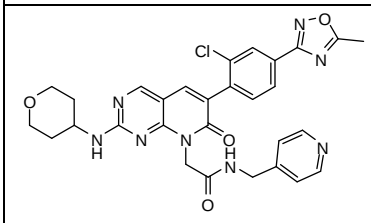
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	C	D	D
	D	D	D
	B	D	D
	D	D	D
	C	D	D

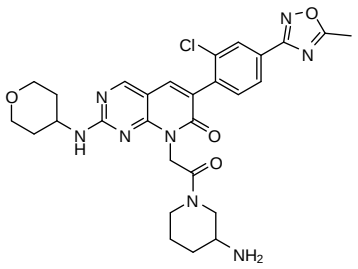
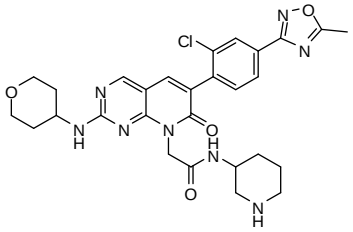
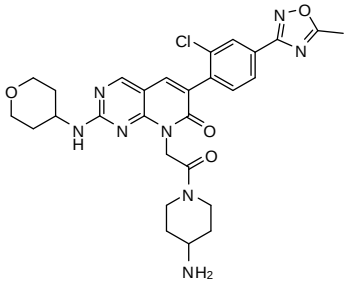
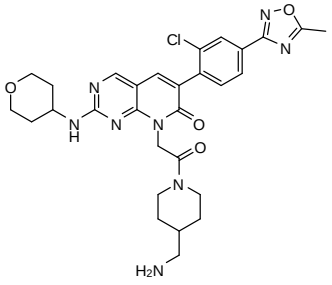
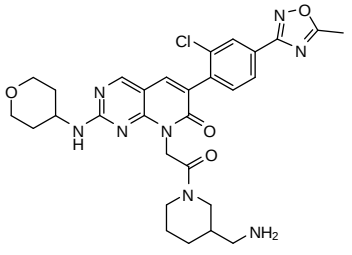
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	B	C	D
	B	D	D
	C	D	D
	C	D	D

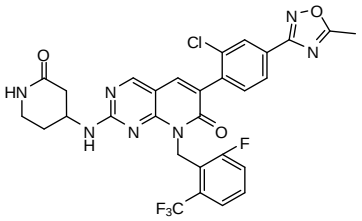
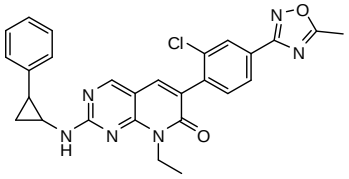
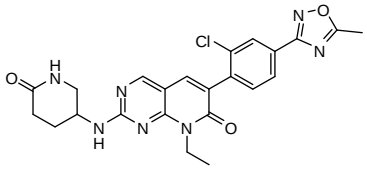
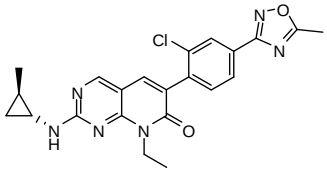
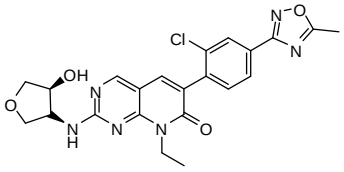
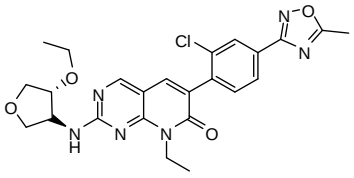
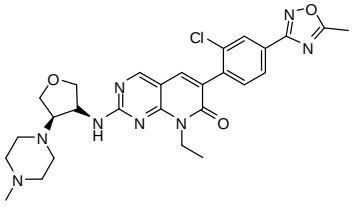
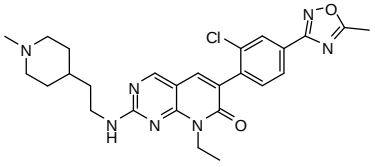
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	D	D	B
	C	D	D

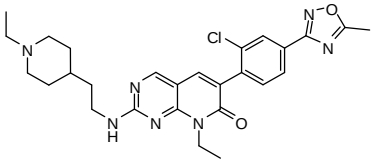
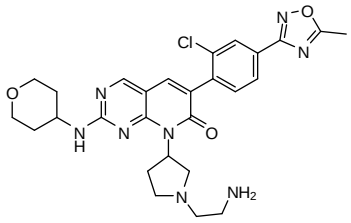
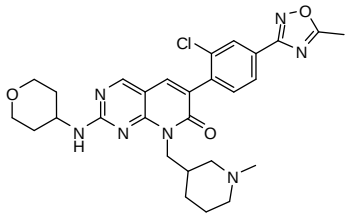
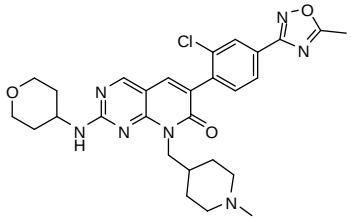
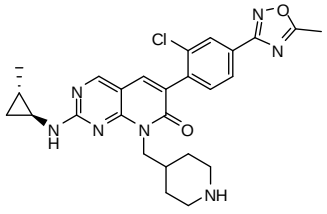
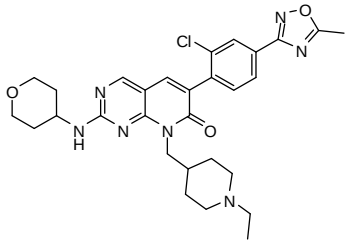
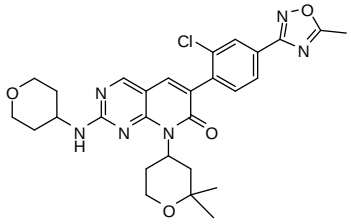
	C	D	D
	B	D	D
	B	D	D
	C	D	D
	C	D	C
	B	D	D
	C	D	D

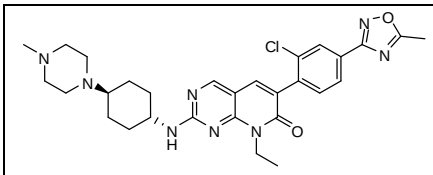
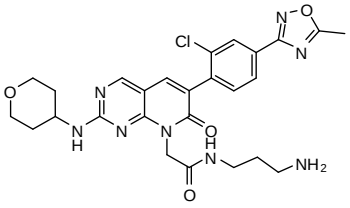
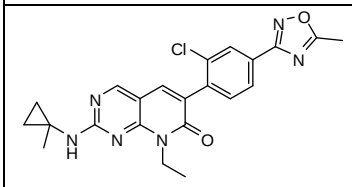
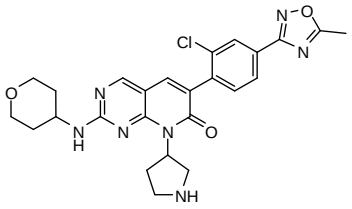
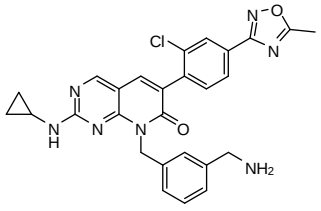
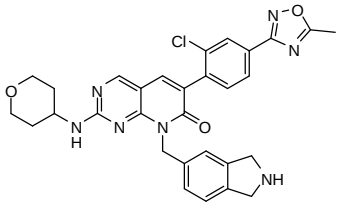
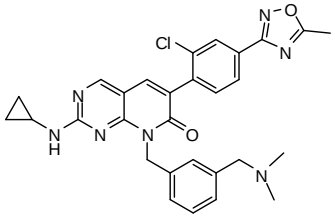
	B	D	D
	A	C	D
	A	B	D
	A	C	D
	A	B	D
	A	B	D

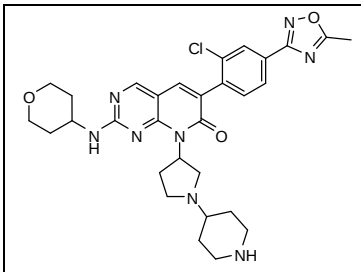
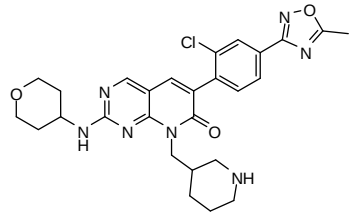
	A	C	D
	A	C	D
	B	D	D
	B	D	D
	C	D	D
	B	D	D

	B	D	D
	B	D	D
	B	D	D
	A	D	D
	B	D	D

	A	C	D
	C	C	C
	C	D	D
	B	A	A
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	B	D	D

	B	C	D
	B	D	D
	B	D	D
	B	D	D
	A	C	D
	B	D	D
	A	C	D

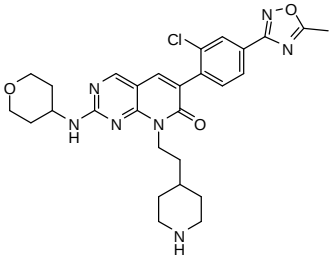
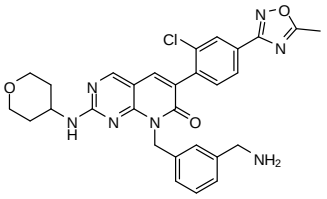
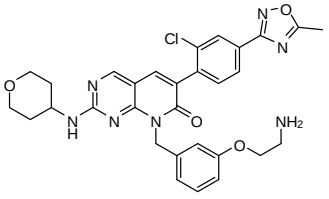
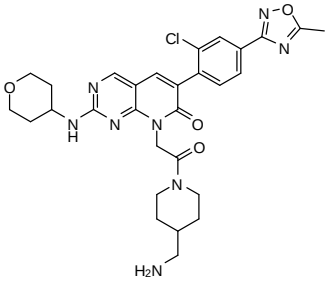
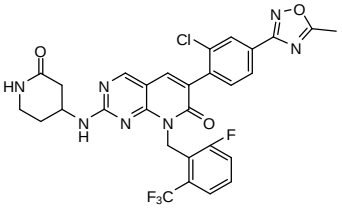
	C	D	D
	A	C	D
	C	D	D
	C	D	D
	A	C	D
	B	D	D
	B	C	D

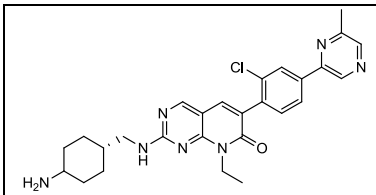
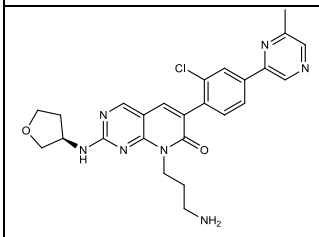
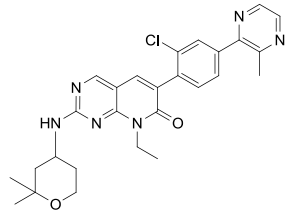
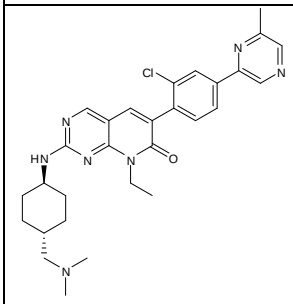
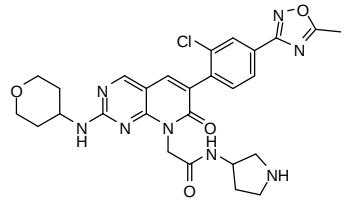
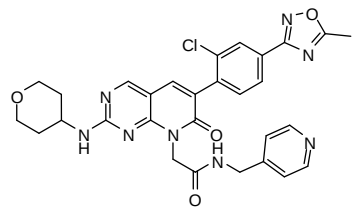
	B	D	D
	B	D	D

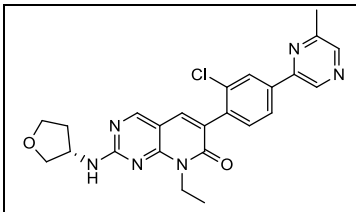
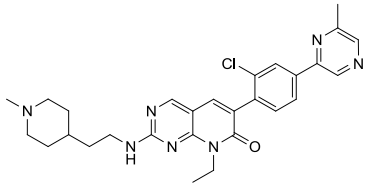
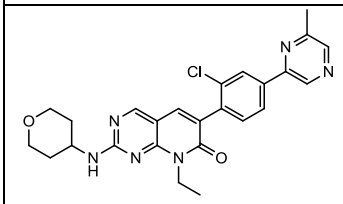
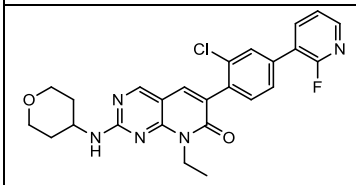
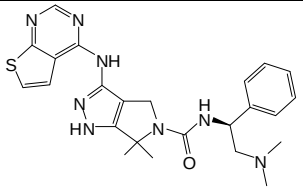
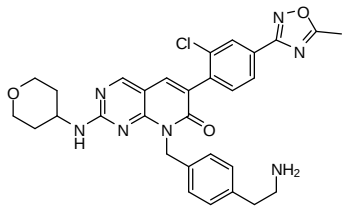
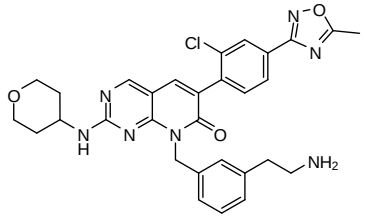
A, IC50 < 50 nM; B, 50 nM ≤ IC50 ≤500 nM; C, 0,5 µM < IC50 < 5 µM; D, IC50 ≥ 5 µM

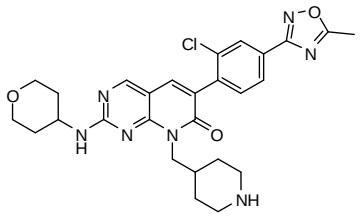
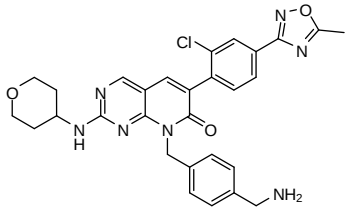
Ejemplo 12: Ensayo celular *In Vitro* p-PAK1(S144) y p-MEK1(S298)

Algunos de los compuestos para el tratamiento del cáncer están sujetos a ensayo HTRF celular in vitro para p-PAK1(S144) y p-MEK1(S298). La línea celular es RT4-D6P2T. Los kits del ensayo HTRF se obtienen de bioensayos Cisbio, 135 South Road, Bedford, MA 01730, EUA. Los resultados están enumerados en la tabla más abajo.

Compuesto	pMEK1(S298) (µM)	pPAK1(S144) (µM)
	C	
	C	B
	C	C
	D	
	D	C

	C	B
	C	C
	C	C
	C	C
	D	
	D	C

	D	C
	B	B
	C	B
	C	C
	C	B
	C	B
	B	B

	C	B
	C	B

A, IC50 < 50 nM; B, 50 nM < IC50 < 500 nM; C, 0,5 µM < IC50 < 5 µM; D, IC50 > 5 µM

Ejemplo 13: Inhibición del crecimiento de un compuesto de Fórmula I-IV y A-D en varias líneas de células cancerosas

Metodología: 60 líneas celulares (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR, A549, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI- H522, COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620, SF-268, SF- 295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251, LOX IMV1, MALME-3M, M14, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5 , UACC-257, UACC-62, IGR-OV 1 , OVCAR-3 , OVCAR-4, OVCAR- 5, OVCAR-8, SK-OV-3, 786-0, A498, ACHN, CAKI-

1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31, PC-3, DU-145, MCF7, NCI/ADR-RES, MDA-MB-231, HS 578T, MDA-MB-435, MDA- MB-468, BT-549, y T-47D) se cultivan en medio RPMI-1640 con 10 % FBS. Se preparan soluciones madre de un compuesto de prueba en DMSO. Se preparan concentraciones de alrededor de 0,001 µM a alrededor de 20 µM de cada compuesto en medio RPM-1640. El compuesto de prueba se agrega a pocillos que contienen 50 µL de células y medio. Un ensayo CellTiter-Glo (CTG) se lleva a cabo en la placa de 0 hr para obtener un conteo de 0 hr. Las células se exponen al compuesto de prueba durante 72 horas. Luego del período de exposición, las placas se someten a ensayo usando CTG. La luminiscencia se registra en Synergy.

Como ejemplo no taxativo, el Compuesto 30 tal como se describe en la presente se sometió a prueba para detectar la inhibición del crecimiento con respecto a varias líneas de células cancerosas. La GI_{50} e inhibición máxima del Compuesto 30 con respecto a tales líneas celulares se resumen en la tabla a continuación.

Línea celular	GI_{50} (uM)	Máxima inhibición
EBC-1	3.5	-13%
NCI-H520	6	-17%
SK-MES-1	3.8	-14%
IGROV-1	0.33	-50%
OVCAR-3	3.1	-20%
SKOV-3	3.8	0
OVCAR-4	2.6	-50%

Ejemplo 14: Ensayo clínico del inhibidor PAK en niños, adolescentes y adultos jóvenes con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibromas plexiformes progresivos

Objetivo

Antecedentes:

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1) es un trastorno genético progresivo, autosómico dominante, caracterizado por diversas manifestaciones clínicas. Los pacientes con NF1 tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores del sistema nervioso central y periférico que incluyen neurofibromas plexiformes, que son tumores benignos de la vaina del nervio que pueden provocar morbilidad severa y posible mortalidad. La histopatología de estos tumores sugiere que los eventos relacionados con la formación de fibroblastos puede constituir un punto de vulnerabilidad molecular. El análisis del perfil genético demuestra la sobreexpresión del factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento derivado de plaquetas en neurofibromas plexiformes en pacientes con NF1. La Fórmula I-IV y A-D es un agente novedoso que inhibe las PAK.

Objetivos:

Determinar si un inhibidor de PAK aumenta el tiempo hasta la evolución de la enfermedad según medidas volumétricas en niños y adultos jóvenes con NF1 y neurofibromas plexiformes en crecimiento.

Definir la velocidad de respuesta objetiva a un inhibidor de PAK en neurofibromas plexiformes relacionados con NF1.

Describir y definir las toxicidades de un inhibidor de PAK.

Elegibilidad:

Individuos (mayores o igual a 3 años o menores o igual a 21 años de edad) con un diagnóstico clínico de NF1 y neurofibromas plexiformes progresivos, medibles e inoperables que pueden provocar morbilidad considerable.

Diseño:

La dosis de fase II se usará en un ensayo de fase II de una sola etapa y un solo grupo.

Afección Intervención Fase

Neurofibromatosis 1

Neurofibroma, Plexiforme

Fármaco: Inhibidor PAK

Fase II

Tipo de estudio: Intervencionista

Diseño del estudio: Enmascaramiento: Abierto

Propósito principal: Tratamiento

Título oficial: Ensayo de fase II de un inhibidor PAK en niños, adolescentes y adultos jóvenes con neurofibromatosis de tipo 1 y neurofibromas plexiformes progresivos.

El Centro Clínico (CC) de los Institutos Nacionales proporciona más detalles de estudios:

Mediciones de resultados primarios:

Tiempo hasta la evolución de la enfermedad [Designado como reacción adversa: No]

Velocidad de respuesta objetiva [Designado como reacción adversa: No]

Toxicidad [Designado como reacción adversa: Sí]

Mediciones de resultados secundarios:

Calidad de vida [Designado como reacción adversa: No]

Selección: 16

Detalles de la intervención:

Fármaco: Inhibidor PAK

Objetivos:

Determinar si un inhibidor de PAK aumenta el tiempo hasta la evolución de la enfermedad según medidas volumétricas en niños y adultos jóvenes con NF1 y neurofibromas plexiformes en crecimiento.

Definir la velocidad de respuesta objetiva a un inhibidor de PAK en neurofibromas plexiformes relacionados con NF1.

Describir y definir las toxicidades de un inhibidor de PAK.

Elegibilidad:

Individuos (mayores o igual a 3 años a menores o igual a 21 años de edad) con un diagnóstico clínico de NF1 y neurofibromas plexiformes progresivos, medibles e inoperables que pueden provocar morbilidad considerable.

Diseño:

La dosis de fase II se usará en un ensayo de fase II de una sola etapa y un solo grupo. No se conoce la historia natural del crecimiento de neurofibromas plexiformes. Por esta razón, el tiempo hasta la evolución de la enfermedad en el grupo de placebo de un ensayo de fase II cruzado, doble enmascaramiento, controlado con placebo NCI POB en curso del inhibidor de farnesiltransferasa R115777 para niños y adultos jóvenes con NF1 y neurofibromas plexiformes progresivos se

usará como control histórico para determinar si un inhibidor de PAK aumenta el tiempo hasta la evolución de la enfermedad. Los criterios de elegibilidad y método de medición tumoral son idénticos para ambos ensayos.

Un inhibidor de PAK se administrará oralmente como cápsulas a una dosis de 500 mg/m(2) tres veces al día (q8h) durante ciclos de 28 días sin período de descanso entre ciclos según los resultados de nuestro ensayo pediátrico de fase I.

Elegibilidad

Edades elegibles para el estudio: 3 años a 21 años

Géneros elegibles para el estudio: Ambos

Acepta voluntarios sanos: No

Criterios

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Edad: mayor o igual a 3 años y menor o igual a 21 años de edad. Área de superficie corporal requerida (BSA): mayor o igual a 0,31 m(2).

Diagnóstico: Los pacientes con NF1 y neurofibromas plexiformes progresivos que tienen el potencial de provocar

morbilidad significativa, tal como (de modo no taxativo) lesiones de cabeza y cuello que pueden comprometer las vías respiratorias o grandes vasos, lesiones del plexo branquial o lumbar que pueden provocar compresión nerviosa y pérdida de función, lesiones que pueden provocar deformidades mayores (por ejemplo, lesiones orbitales) o problemas cosméticos considerables, lesiones de las extremidades que provocan hipertrofia de las extremidades o pérdida de función, y lesiones dolorosas. La conformación histológica del tumor no es necesaria en presencia de hallazgos clínicos y radiográficos consistentes, pero deben considerarse si se sospecha clínicamente de la presencia de una degeneración maligna de un neurofibroma plexiforme. Además de los neurofibromas plexiformes, todos los sujetos de estudio deben tener al menos otros criterios de diagnóstico para NF1 enumerado a continuación (Conferencia de Consenso NIH):

Seis o más manchas de color café con leche (mayor o igual a 0,5 cm en sujetos prepuberales o mayor o igual a 1,5 cm en sujetos pospuberales)

Pecas en la axila o ingle

Glioma óptico

Dos o más nódulos de Lisch

Una lesión ósea particular (displasia del hueso esfenoides o displasia o adelgazamiento de la corteza del hueso largo)

Un primer grado con relación a NF1

En este estudio un neurofibroma plaxiforme se define como un neurofibroma que creció a lo largo del nervio y puede implicar múltiples fascículos y ramas. Un neurofibroma plexiforme espinal implica dos o más niveles con relación entre los niveles o que se extienden lateralmente a lo largo del nervio.

3. Enfermedad medible: Los pacientes deben tener neurofibroma(s) plexiforme(s) medible(s). A los efectos de este estudio una lesión medible se definirá como una lesión de al menos 3 cm medidos en una dimensión. Debe haber evidencia de enfermedad recurrente o progresiva documentada por un aumento del tamaño o la presencia de nuevos neurofibromas plexiformes o MRI. La evolución al momento del ingreso al estudio se define como:

A. Un aumento medible del neurofibroma plexiforme (aumento del volumen mayor o igual a 20 %, o aumento del producto de los dos diámetros perpendiculares más largos mayor o igual a 13 %, o aumento del diámetro más largo mayor o igual a 6 %) sobre los dos últimos escaneos consecutivos (MRI o CT), o sobre el período de tiempo de aproximadamente un año anterior a la evaluación para este estudio.

B. Los pacientes sometidos a cirugía de por un neurofibroma plexiforme progresivo serán elegibles para ingresar al estudio luego de la cirugía, siempre que el neurofibroma plexiforme no se extirpe por completo y sea medible.

4. Terapia anterior: Los pacientes con NFI son elegibles al momento de la reaparición o evolución de un neurofibroma plexiforme inoperable. Los pacientes solo serán elegibles si no es viable la extirpación tumoral completa, o si un paciente con opción quirúrgica se niega a someterse a cirugía.

Debido a que no existe una quimioterapia eficaz estándar para pacientes con NF1 y neurofibromas plexiformes progresivos, los pacientes pueden tratarse en esta prueba sin haber recibido una terapia médica anterior.

Los pacientes que recibieron tratamiento médico anterior para su(s) neurofibroma(s) plexiforme(s) deben haberse recuperado de los efectos tóxicos de toda tratamiento anterior antes de ingresar a este estudio. Para evaluar la toxicidad se usarán los criterios de terminología común del programa de evaluación de terapias del cáncer (CTCAE-3) versión 3.0. Una

copia de CTCAE versión 3.0 puede descargarse de la página de inicio de CTEP (http:// ctep.cancer.gov). Recuperación se define como un grado de toxicidad inferior a 2, a menos que se especifique lo contrario en

Criterios de inclusión y exclusión

Los pacientes deben haber recibido su última dosis de radioterapia al menos seis semanas antes del ingreso al estudio y su última dosis de quimioterapia al menos cuatro semanas antes del ingreso al estudio. Los pacientes que hayan recibido G-CSF luego del ciclo previo de quimioterapia no deben haber recibido G-CSF durante al menos una semana antes del ingreso al estudio.

5. Estado de rendimiento: Estado de rendimiento: Los pacientes deben tener una expectativa de vida de al menos 12 meses. Los pacientes de más de 10 años deben presentar un nivel de rendimiento de Karnofsky superior o igual a 50, y los niños de 10 años o menos deben presentar un nivel de rendimiento de Lansky superior o igual a 50. Los pacientes que estén en silla de ruedas debido a una parálisis deben ser considerados ambulatorios cuando se encuentren en su silla de ruedas.

6. Función hematológica: Los pacientes deben presentar un conteo de granulocitos absoluto superior o igual a 1.500/uL, una hemoglobina superior o igual a 9,0 gm/dl, y un conteo de plaquetas superior o igual a 150.000/microlitro al momento de ingresar al estudio (todos independientes de la transfusión).

7. Función hepática: Los pacientes deben presentar un nivel de bilirrubina dentro de los límites normales y SGPT inferior o igual a 2 veces el límite superior normal. Los pacientes con síndrome de Gilbert están excluidos del requisito de un nivel de bilirrubina normal. (El síndrome de Gilbert se encuentra en el 3-10 % de la población general, y está caracterizado por hiperbilirrubinemia leve, crónica no conjugada en ausencia de enfermedad hepática o hemolisis manifiesta).

8. Función renal: Los pacientes deben presentar un nivel de creatinina en suero normal ajustado a la edad (ver la tabla que figura a continuación) o un nivel de depuración de creatinina superior o igual a 70 mL/min/1,73 m(2).

Edad máxima (años)	Creatinina en suero (mg/dl)
inferior o igual a 5	0,8
5 inferior o igual a 10	1,0
10 menos de la edad inferior o igual a 15	1,2

más de 15	1,5

9. Consentimiento informado: Todos los pacientes o sus tutores legales (si el paciente es menor de 18 años de edad) deben firmar un documento aprobado por IRB de consentimiento informado (protocolo de análisis) antes de realizar estudios para determinar la elegibilidad del paciente. Luego de la confirmación de elegibilidad del paciente, todos los pacientes o sus tutores legales deben firmar el consentimiento informado específico del protocolo para documentar su comprensión del carácter experimental y los riesgos de este estudio antes de realizar estudios relacionados con el protocolo (aparte de los estudios que se realizan para determinar la elegibilidad del paciente). Cuando sea apropiado, los pacientes pediátricos se incluirán en todos los debates. Se han generado formularios de asentimiento apropiados a la edad para niños de 7 a 12 años de edad y para niños de 13 a 17 años de edad, y serán firmados por los pacientes pediátricos, cuando sea apropiado, para obtener el asentimiento por escrito.

10. Poder permanente (DPA): Todos los pacientes de 18 años de edad o mayores tendrán la oportunidad de asignar un DPA de modo que otra persona pueda tomar decisiones acerca de su atención médica si tuvieran una incapacidad o discapacidad cognitiva.

11. Los pacientes deben tomar el inhibidor PAK por vía oral. Las cápsulas se pueden abrir y el contenido se puede mezclar para un consumo más fácil en niños pequeños.

12. Los pacientes (tanto femeninos como masculinos) deben estar dispuestos a practicar la anticoncepción (incluida la abstinencia) durante el tratamiento y dos meses después de este, si estuvieran en edad reproductiva. A los efectos del protocolo, todos los pacientes mayores a 9 años de edad o aquellos que presentan desarrollo de la pubertad serán considerados como que se encuentran en edad reproductiva.

13. Capacidad de someterse a MRI y ninguna contraindicación para los exámenes de MRI de acuerdo con el protocolo de MRI detallado.

Criterios de exclusión:

Se excluyen las mujeres embarazadas o las que estén amamantando dado que se desconocen los efectos tóxicos y la farmacología de un inhibidor PAK en el feto y el recién nacido.

La enfermedad sistémica no relacionada clínicamente significativa (infecciones graves o disfunción cardíaca, pulmonar, hepática o de otros órganos significativas), que a criterio del Director o Investigador Adjunto comprometería la capacidad del paciente de tolerar un inhibidor PAK o que

pudiera interferir con los procedimientos o resultados del estudio.

Agente experimental dentro de los últimos 30 días.

Radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal dirigida al tumor, inmunoterapia o terapia biológica (por ejemplo, interferón) en curso.

Incapacidad de volver para realizarse el seguimiento u obtener estudios de seguimiento requeridos para evaluar la toxicidad y la respuesta al tratamiento.

Prueba de un glioma óptico, glioma maligno, tumor maligno de la vaina del nervio periférico u otro cáncer que requiere tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

Ejemplo 15: Inhibidores PAK como monoterapia en el tratamiento de neurofibromatosis de tipo 2 - Schwannoma vestibular relacionado

Objetivo

El propósito del estudio es determinar si un tratamiento con inhibidor PAK reducirá o enlentecerá el crecimiento de uno o más schwannomas vestibulares en pacientes con neurofibromatosis 2 (NF2). Los objetivos secundarios incluyen determinar si un tratamiento con inhibidor PAK mejorará la capacidad de audición en pacientes con NF2.

Afección Intervención Fase

Neurofibromatosis tipo 2

Neuroma, acústico

Fármaco: Inhibidor PAK

Fase II

Tipo de estudio: Intervencionista

Diseño del estudio: Clasificación final: Estudio de eficacia

Modelo de intervención: Asignación de único grupo

Enmascaramiento: Abierto

Propósito principal: Tratamiento

Título oficial: Un ensayo de fase II, monocéntrico, de un único grupo de un inhibidor PAK como monoterapia en el tratamiento de neurofibromatosis de tipo 2 - schwannoma vestibular relacionado

Mediciones de resultados primarios:

Volumen del schwannoma vestibular [período de tiempo: 1 año (12 meses)] [designado como reacción adversa: No]

Determinar el efecto de un inhibidor PAK sobre el cambio en el volumen del schwannoma vestibular (mm3) mediante MRI a partir del valor de referencia hasta 1 año.

Mediciones de resultados secundarios:

Audición [período de tiempo: 1 año (12 meses)] [designado como reacción adversa: No]

Determinar los efectos de un tratamiento con inhibidor PAK sobre los cambios en la audición (a partir del valor de referencia hasta 1 año en el oído con el schwannoma vestibular en crecimiento.

Cantidad de eventos adversos [período de tiempo: 1 año, 1 mes (13 meses)] [designado como reacción adversa: Sí]

Determinar la cantidad de sujetos en estudio con eventos adversos por nivel de gravedad

Registro calculado: 10

grupos Intervenciones asignadas

Tratamiento con inhibidor PAK: Experimental

Todos los sujetos recibirán un inhibidor PAK durante 1 año (12 meses).

Intervención: Fármaco: Inhibidor PAK

Fármaco: un inhibidor PAK

Adultos: 10 mg dosis diaria por vía oral, edad 16 - 17: 3,0 mg/m2 diario por vía oral

Descripción detallada:

Este protocolo es un estudio de eficacia y seguridad, abierto, de fase II, del inhibidor PAK como agente individual en pacientes con NF2. Durante el estudio, los sujetos recibirán tratamiento oral continuo a diario con un inhibidor PAK durante hasta 1 año o hasta la evolución del tumor.

Objetivo principal: Determinar si un inhibidor PAK tiene un

efecto sobre el crecimiento de VS en pacientes con NF2 a una tasa suficiente para someter el fármaco a análisis posterior.

Objetivos secundarios: Determinar si un inhibidor PAK tiene un efecto sobre el volumen de otros tumores intracraneales y evaluar el efecto de un inhibidor PAK sobre la función auditiva en pacientes con NF2 (cuando corresponda).

Elegibilidad

Edades elegibles para el estudio: 16 a 65 años de edad

Géneros elegibles para el estudio: Ambos

Acepta voluntarios sanos: No

Criterios

Criterios de inclusión:

Diagnóstico de NF2 según los criterios de los Institutos Nacionales de Salud (NIH)

Edad ≥ 16 años de edad

Crecimiento progresivo de VS durante los 12 meses anteriores.

Estado de desempeño de ECOG > o = 2

Función de la médula ósea, hígado y renal adecuada

Las mujeres en edad reproductiva no deben estar embarazadas ni amamantando

Voluntad y capacidad de cumplir con las visitas programadas, el plan de administración del fármaco, las pruebas de laboratorio, otros procedimientos del estudio y las restricciones del estudio.

Voluntad de brindar consentimiento informado

Participantes con tumores sólidos avanzados/resistentes

Criterios de exclusión:

Incapacidad de tolerar escaneos de MRI periódicos o contraste de gadolinio.

Incapacidad de tolerar pruebas audiológicas periódicas o de comprender un idioma, con puntaje establecido para la prueba de reconocimiento de palabras.

Incapacidad de realizar adecuadamente la medición volumétrica de al menos 1 lesión diana. Nota: pueden participar pacientes con implantes de tronco cerebral, cocleares o auditivos si se puede evaluar de forma adecuada una lesión diana.

Radioterapia para la lesión diana en los 60 meses antes de la inclusión en el estudio.

Los pacientes que actualmente reciben terapias contra el cáncer o que hayan recibido terapias contra el cáncer dentro del período de 4 semanas desde el inicio del fármaco en estudio.

Inmunización con vacunas activas atenuadas dentro del período de una semana desde el ingreso al estudio o durante el período de estudio.

Presencia de una infección fúngica que requiere tratamiento antifúngico sistémico el día del registro

Otras neoplasias malignas dentro del período de los últimos 3

años, salvo por un carcinoma de cuello uterino o carcinomas de células basales o escamosas de la piel tratados adecuadamente.

Pacientes con afecciones médicas graves y/o incontroladas.

Pacientes con una hipersensibilidad conocida al everolimus u otros tipos de rapamicina o a sus excipientes.

Pacientes que no están dispuestos a cumplir con el protocolo o no pueden hacerlo.

Ejemplo 16: Estudio para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de un inhibidor PAK en pacientes con tumores sólidos avanzados e incurables en los cuales las cinasas diana están relacionadas a la patofisiología de la enfermedad

Objetivo

Los inhibidores PAK son inhibidores selectivos de la actividad de PAK. El objetivo principal de este estudio es evaluar la seguridad y farmacocinética del inhibidor PAK administrado por vía oral en pacientes con tumores sólidos avanzados e incurables en los cuales estas cinasas diana están relacionadas a la patofisiología de la enfermedad. Estos tumores incluyen, de modo no taxativo, leucemia mielógena aguda, tumor del estroma gastrointestinal y

neurofibromatosis-1, y glioma, cáncer de mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, melanoma y osteosarcoma. El objetivo secundario es medir la actividad farmacodinámica de un inhibidor PAK mediante biomarcadores de plasma y orina de la actividad de PAK.

Afección Intervención Fase

Tumores sólidos

Fármaco: Inhibidor PAK

Fase I

Tipo de estudio: Intervencionista

Diseño del estudio: Asignación: no aleatorizado

Modelo de intervención: Asignación de único grupo

Enmascaramiento: Abierto

Propósito principal: Tratamiento

Título oficial: Estudio de fase 1 para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica de un inhibidor PAK en pacientes con tumores sólidos avanzados e incurables en los cuales las cinasas diana están relacionadas a la patofisiología de la enfermedad.

Mediciones de resultados primarios:

Seguridad: incidencia del sujeto de eventos adversos, DLT de primer ciclo y cambios clínicamente significativos en los signos vitales, ECG y pruebas clínicas de laboratorio [período de tiempo: 1 año] [designado como reacción adversa:

Sí]

Mediciones de resultados secundarios:

Perfil PK: Parámetros PK de inhibidor PAK que incluyen, de modo no taxativo, concentración máxima observada (Cmáx), área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo y semivida [período de tiempo: 1 año] [designado como reacción adversa: No]

Registro calculado: 24

grupos intervenciones asignadas

Intervención: Fármaco: Inhibidor PAK

Fármaco: Inhibidor PAK

Cápsulas administradas una o dos veces al día, dosificación continua

Elegibilidad

Edades elegibles para el estudio: 18 años y mayores

Géneros elegibles para el estudio: Ambos

Acepta voluntarios sanos: No

Criterios

Criterios de inclusión:

18 años y mayores

Tumores sólidos resistentes a la terapia estándar

Estado de desempeño del ECOG de 0 o 1

Esperanza de vida > 3 meses

Función hepática, renal y de médula ósea adecuada

Criterios de exclusión:

Tratamiento contra el cáncer específico dentro del período de 3 semanas a partir del inicio del estudio

Enfermedad intercurrente no controlada

Náuseas o vómitos resistentes, o malabsorción

Promedio QTc > 450 mseg

Ejemplo 17: Estudio de un inhibidor PAK de glioblastoma recurrente

Objetivo

Objetivos principales

Evaluar la actividad antitumoral de un inhibidor PAK según la probabilidad de supervivencia sin evolución (PFS) en 6 meses entre los pacientes con glioblastoma multiforme (GBM) recurrente cuando se administra como monoterapia (cohorte A) y junto con bevacizumab (cohorte B).

Objetivos secundarios

Evaluar la seguridad y tolerabilidad de un inhibidor PAK cuando se administra como monoterapia y junto con bevacizumab entre pacientes con GBM recurrente. Evaluar la respuesta radiográfica, supervivencia sin evolución y supervivencia general de pacientes con glioblastoma recurrente tratado con un inhibidor PAK cuando se administra como monoterapia y

junto con bevacizumab.

Este es un estudio abierto de fase II. Se acumularán dos cohortes y se evaluarán secuencialmente. Cada cohorte registrará pacientes con GBM recurrente. La cohorte A evaluará a los pacientes con GBM recurrente que reciben una monoterapia con inhibidor PAK, mientras que la cohorte B evaluará a los pacientes con GBM recurrente que reciben un inhibidor PAK más bevacizumab. El valor principal de cada cohorte será la supervivencia sin evolución en 6 meses. Para cada cohorte, se administrará inhibidor PAK por vía intravenosa a 15 mg/kg cada semana. La dosis de bevacizumab será de 10 mg/kg y se administrará por vía intravenosa cada dos semanas. La tasa calculada de acumulación es de 1-2 pacientes por mes. La fecha calculada de finalización de la acumulación es de 5 años a partir del inicio del estudio. La fecha calculada de inicio del estudio será de aproximadamente 12 meses a partir del registro del último paciente en estudio.

68 sujetos participarán activamente del estudio. A los efectos de acumular 68 sujetos con participación activa, se pueden registrar hasta 80 sujetos.

Se administrarán un inhibidor PAK y bevacizumab a pacientes elegibles bajo la supervisión de los investigadores de Duke. Los investigadores de Duke revisarán todos los datos de

laboratorio y solicitarán el tratamiento.

A los efectos del estudio, un ciclo de terapia será de 4 semanas. El tratamiento continuará hasta que haya prueba de evolución de la enfermedad, toxicidad inaceptable, incumplimiento con el seguimiento del estudio o retiro del consentimiento.

Afección Intervención Fase

Glioblastoma Multiforme

Fármaco: Inhibidor PAK

Fármaco: Bevacizumab

Fase II

Tipo de estudio: Intervencionista

Diseño del estudio: Asignación: no aleatorizado

Clasificación final: Estudio de seguridad/eficacia

Modelo de intervención: Asignación paralela

Enmascaramiento: Abierto

Propósito principal: Tratamiento

Título oficial: Estudio de fase II de un inhibidor PAK de glioblastoma recurrente

Otros detalles del estudio según los proporciona la Universidad Duke:

Mediciones de resultados primarios:

Tasas de respuesta radiológica [período de tiempo: 6 meses] [designado como reacción adversa: No]

El resultado principal es de supervivencia sin evolución en 6 meses. La base principal para evaluar la eficacia será la proporción de pacientes que sobreviven 6 meses sin evolución de la enfermedad (PFS-6).

Mediciones de resultados secundarios:

Respuesta radiográfica y supervivencia sin evolución media y supervivencia general. [período de tiempo: 6 meses] [designado como reacción adversa: Sí]

Supervivencia sin evolución media y supervivencia general. La medida principal del resultado de seguridad incluirá una tabla de todas las toxicidades relacionadas con el tratamiento de grado 2 o superior.

Registro calculado: 68

grupos intervenciones asignadas

Inhibidor PAK: Experimental

La cohorte A evaluará a los pacientes con Glioblastoma Multiforme (GBM) recurrente que reciban monoterapia con inhibidor PAK. Para cada cohorte, se administrará inhibidor PAK por vía intravenosa a 15 mg/kg cada semana.

Intervención: Fármaco: un inhibidor PAK

Fármaco: un inhibidor PAK

Para cada cohorte, se administrará un inhibidor PAK por vía intravenosa a 15 mg/kg cada semana.

Inhibidor PAK y bevacizumab: Experimental

La cohorte B evaluará a los pacientes con Glioblastoma Multiforme (GBM) recurrente que reciban un inhibidor PAK más bevacizumab. Para cada cohorte, se administrará inhibidor PAK por vía intravenosa a 15 mg/kg cada semana. La dosis de bevacizumab será de 10 mg/kg y se administrará por vía intravenosa cada dos semanas.

Intervenciones:

Fármaco: un inhibidor PAK

Fármaco: bevacizumab

Para cada cohorte, se administrará inhibidor PAK por vía intravenosa a 15 mg/kg cada semana.

Fármaco: Inhibidor PAK

La dosis de un inhibidor PAK será de 10 mg/kg y se administrará por vía intravenosa cada dos semanas.

Elegibilidad

Edades elegibles para el estudio: 18 años y mayores

Géneros elegibles para el estudio: Ambos

Acepta voluntarios sanos: No

Criterios

Criterios de inclusión:

Los pacientes deben tener un diagnóstico confirmado histológicamente de GBM y prueba radiográfica de recurrencia o evolución de la enfermedad (definida como un aumento de más del 25 % en el mayor producto bidimensional de mejora o una

mejora de la nueva lesión) luego de la terapia anterior (es decir, quimioterapia, XRT, otras terapias experimentales). Además, se deben cumplir las siguientes condiciones:

Edad > 18 años de edad.

No más de 3 episodios anteriores de evolución de la enfermedad;

Un intervalo de al menos 4 semanas entre la resección quirúrgica anterior o una semana desde la biopsia estereotáctica;

Un intervalo de al menos 12 semanas a partir del final de la radioterapia anterior a menos que haya un área de mejora que concuerde con el tumor recurrente fuera del campo de radiación, o que haya confirmación histológica de evolución tumoral inequívoca;

Un intervalo de al menos 4 semanas a partir de la quimioterapia anterior (6 semanas para nitrosoureas) o agente experimental, a menos que el paciente se haya recuperado de todas las toxicidades previstas relacionadas con dicha terapia;

Karnofsky al menos 70 %;

Hematocrito > 29 %, ANC > 1.000 células/ul, plaquetas > 100.000 células/ul;

Creatinina en suero < 1,5 mg/dl, SGOT y bilirrubina en suero < 2,5 veces el nivel normal máximo;

Depuración calculada de creatinina > 40 mL/min de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault O 24 horas de recolección de orina

Consentimiento informado firmado aprobado por el *Institutional Review Board* antes del ingreso del paciente;

No hay evidencia de hemorragia en el valor de referencia de MRI o análisis CT más allá de los que son de grado 1 y posoperativos o estables en al menos dos análisis consecutivos;

Los sujetos en edad reproductiva que no se hayan sometido a salpingo-ooforectomía bilateral y sean sexualmente activos deben consentir en el uso de un método anticonceptivo no hormonal aceptado y eficaz (es decir, método de doble barrera (por ejemplo, preservativo más diafragma) desde la firma del consentimiento informado y hasta 6 meses luego de la última dosis del fármaco en estudio.

Criterios de exclusión:

Medicación conjunta que puede interferir con los resultados del estudio; por ejemplo, agentes inmunosupresores que no sean corticoesteroides.

Infección activa que requiere antibióticos intravenosos

Requiere anticoagulación terapéutica con warfarina

Antecedentes de tromboembolismo arterial o venoso profundo dentro del período de 12 meses antes del registro

Antecedentes de hemorragia clínicamente significativa dentro del período de 6 meses a partir del registro

Actual o dentro del período de 30 días antes del registro/aleatorización, tratamiento con moduladores inmunes, tales como ciclosporina y tacrolimus.

Antecedentes de reacciones alérgicas a las proteínas producidas bacterialmente.

Incapacidad de cumplir con los procedimientos del estudio y/o seguimiento.

Participación en un estudio del fármaco experimental actual, reciente (dentro del período de 4 semanas desde la primera infusión de este estudio) o planificado, aparte del cuidado complementario o estudios epidemiológicos.

Insuficiencia hepática grave (eventos adversos hepáticos de grado 3 o superior corriente) o hepatitis crónica activa conocida.

Hipertensión controlada de forma adecuada (definida como presión sanguínea sistólica > 150 y/o presión sanguínea diastólica > 90 mmHg en medicamentos antihipertensivos)

Antecedentes de crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva

Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa dentro del período de 12 meses antes del registro (o aleatorización), incluyendo infarto al miocardio, angina

inestable, enfermedad vascular periférica de grado 2 o superior, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca congestiva, o arritmias no controladas por medicación recetada a pacientes ambulatorios, stent/angioplastia coronaria transluminal percutánea

Insuficiencia cardíaca congestiva de grado II o superior de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) (ver Apéndice E)

Antecedentes de infarto al miocardio o angina inestable dentro del período de 6 meses antes de registrarse en el estudio

Antecedentes de infarto o ataque isquémico transitorio dentro del período de 6 meses antes de registrarse en el estudio

Enfermedad vascular significativa (por ejemplo, aneurisma aórtico, disección aórtica)

Enfermedad vascular periférica sintomática

Evidencia de diátesis hemorrágica o coagulopatía

Procedimiento quirúrgico importante, biopsia abierta o lesión traumática importante dentro del período de 28 días anteriores a registrarse en el estudio o previsión de la necesidad de una intervención quirúrgica importante durante el transcurso del estudio

Biopsia central u otra intervención quirúrgica de poca importancia, sin contar la colocación de un dispositivo de

acceso vascular, dentro del período de 7 días anteriores a registrarse en el estudio

Antecedentes de fístula abdominal, perforación gastrointestinal o absceso intraabdominal dentro del período de 6 meses anteriores a registrarse en el estudio

Fractura ósea, úlcera o herida que no cicatriza, seria

Valor cuantitativo de proteína urinaria < 30 mg/dL en urinálisis o < 1+ en tiras reactivas, a menos que la proteína cuantitativa sea < 1000 mg en una muestra de orina de 24 horas

Hipersensibilidad conocida a algún componente de un inhibidor PAK

Embarazada (prueba positiva de embarazo) o amamantando.

Negación a o incapacidad de utilizar el método eficaz de anticoncepción (hombres y mujeres) en sujetos en edad reproductiva

Ejemplo 18: Estudio de seguridad y eficacia de un inhibidor PAK y gemcitabina combinados para pacientes con carcinoma de células renales sarcomatoide metastásico o no extirpable

Objetivo

El objetivo de este estudio clínico de investigación es saber si la combinación de 2 fármacos (inhibidor PAK y gemcitabina)

puede ayudar a controlar un carcinoma de células renales metastásico o no extirpable. También se analizará la seguridad de esta combinación de fármacos.

Objetivos:

Objetivo principal:

Evaluar la supervivencia sin evolución con tratamiento con un inhibidor PAK y gemcitabina en carcinoma de células renales (RCC) metastásico o no extirpable con rasgos sarcomatoides.

Objetivos secundarios:

Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la combinación de inhibidor PAK y gemcitabina.

Evaluar la tasa de respuesta y la supervivencia general con la combinación de inhibidor PAK y gemcitabina en RCC metastásico o no extirpable con rasgos sarcomatoides.

Desarrollar un posible archivo de muestras de tejido y ADN de carcinomas sarcomatoides del riñón.

Afección Intervención Fase

Carcinoma de células renales

Cáncer de riñón

Fármaco: Inhibidor PAK

Fármaco: Gemcitabina

Fase II

Tipo de estudio: Intervencionista

Diseño del estudio: Asignación: no aleatorizado

Clasificación final: Estudio de seguridad/eficacia

Modelo de intervención: Asignación de único grupo

Enmascaramiento: Abierto

Propósito principal: Tratamiento

Título oficial: Estudio de fase II de seguridad y eficacia de un inhibidor PAK y gemcitabina combinados para pacientes con carcinoma de células renales sarcomatoide metastásico o no extirpable

Mediciones de resultados primarios:

Cantidad de pacientes con supervivencia sin eventos [período de tiempo: valor de referencia y con cada ciclo de 4 semanas o hasta la evolución de la enfermedad] [designado como reacción adversa: Sí]

La evaluación de la respuesta seguirá los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST).

Registro calculado: 40

grupos intervenciones asignadas

Inhibidor PAK + gemcitabina: Experimental

Intervenciones:

Fármaco: Inhibidor PAK

Fármaco: Gemcitabina

900 mg/m^2 por vía intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15.

Otros nombres:

Gemzar

Clorhidrato de gemcitabina

Descripción detallada:

Los inhibidores PAK y gemcitabina se diseñan para interrumpir el crecimiento de células cancerosas, lo que puede provocar el comienzo de la muerte de las células. Si se descubre que usted es elegible para participar en este estudio, recibirá un inhibidor PAK y gemcitabina en un ciclo de 28 días. Se tomará un inhibidor PAK por vía oral, una vez al día los días 1-28. Se administrará gemcitabina mediante aguja subcutánea en el brazo durante 30 minutos los días 1 y 15. El primer día de cada ciclo, se recogerá sangre (alrededor de dos cucharaditas) y orina antes del tratamiento para pruebas de rutina. También se le extraerá sangre el día 15 (alrededor de 2 cucharaditas) para pruebas de rutina.

Cada 8 semanas se le realizará una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis y una radiografía de tórax. Se le preguntará si está tomando algún fármaco actualmente y sele realizarán un examen físico completo. Le preguntarán si ha tenido algún efecto secundario desde la última visita y se evaluará su capacidad de realizar actividades diarias. Si su médico lo considera necesario, se le pueden repetir los análisis óseos y la resonancia magnética del cerebro.

Continuará recibiendo tratamiento durante un máximo de 12

meses. Sin embargo, si el tratamiento constituye un beneficio para usted, es posible que continúe recibiéndolo luego del estudio. Será retirado del estudio si la enfermedad empeora, si los efectos secundarios son intolerables o si desarrolla otra enfermedad que le impide recibir el tratamiento.

Este es un estudio experimental. La gemcitabina se encuentra aprobado por la FDA y comercialmente disponible. En este estudio pueden participar hasta 40 participantes. Todos serán registrados en MD Anderson.

Elegibilidad

Géneros elegibles para el estudio: Ambos

Acepta voluntarios sanos: No

Criterios

Criterios de inclusión:

Carcinoma del riñón metastásico o no extirpable, demostrado histológicamente, que se define de la siguiente manera: • Una biopsia de tumor (primario o metástasis) debe demostrar al menos un foco de RCC (uno de los tipos reconocidos); y • Una biopsia de tumor (primario o metástasis) debe tener al menos 10 % de la muestra que evidencia histología sarcomatoide. • En su lugar, los pacientes con tumor primario son elegibles si hay algún porcentaje de desdiferenciación sarcomatoide en una biopsia con aguja (primario o metástasis), y la apariencia radiográfica del tumor primario en la tomografía

computarizada es típica de RCC. Para estos pacientes, debido a la pequeña muestra de tumor, no se requiere identificar un área de histología de RCC típica en la medida en que las características morfológicas y de inmunotinción concuerden con RCC.

Al menos un sitio de enfermedad medible (puede incluir tumor primario).

Sin quimioterapia citotóxica anterior. Se permite cualquier inmunoterapia anterior.

Estado funcional de Zubrod 2 o mejor

Función de órganos y médula ósea adecuada: • ANC >/= 1.500 • Plaquetas >/=100.000 • Bilirrubina total </= 1,5 mg/dl • AST y ALT </= 3 x límite normal superior • Depuración de creatinina > 50 cc/min (medido o calculado según la fórmula de Cockcroft: Depuración de creatinina = [(140 - edad) x peso (kg)]/[72 x creatinina (mg/dl)], para mujeres x 0,85. Los pacientes con depuración de creatinina de 30-50 ml/min son elegibles con una reducción de la dosis inicial de capecitabina al nivel de dosis (-1).

A los pacientes femeninos en edad reproductiva (último menstruo < 2 años) se les debe realizar una prueba de embarazo que sea negativa en sangre dentro del período de 7 días anteriores al inicio del tratamiento.

Todos los pacientes deben acordar practicar la anticoncepción

en casa de que sean sexualmente activos durante el estudio y durante 2 meses luego de la interrupción de los fármacos en estudio.

Consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión:

Los pacientes con antecedentes de infarto al miocardio, ataque isquémico transitorio (TIA), apoplejía, embolia pulmonar, o antecedentes de trombosis venosa profunda dentro del período de los 12 meses anteriores.

Pacientes con mayor riesgo de hemorragia, tales como metástasis cerebral activa. Los pacientes con metástasis cerebral controlada o pequeña serán elegibles en función de la evaluación clínica del riesgo real de hemorragia.

Pacientes con antecedentes de alguna intervención quirúrgica importante dentro del período de los 28 días anteriores.

Pacientes con presión sanguínea de referencia >/= 140 sistólico o >/= 90 diastólico.

Pacientes con síndrome nefrótico (proteinuria > 2 gramos cada 24 horas)

Antecedentes de otras neoplasias malignas, a menos que no constituyan una amenaza en términos clínicos (tal como cáncer de piel no melanoma) o controladas durante 2 años antes del ingreso al estudio.

Tratamiento anterior con gemcitabina, capecitabina o

cualquier fluoropirimidina.

Previa reacción severa no prevista a la terapia con fluoropirimidina o hipersensibilidad conocida a 5-FU.

Cualquier quimioterapia o radioterapia concurrente.

Falta de integridad física del tracto gastrointestinal superior, incapacidad de tragar comprimidos o aquellos que padecen síndrome de malabsorción.

Enfermedad cardíaca significativa en términos clínicos no controlada con medicación, tal como enfermedad asintomática de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas.

Infecciones concurrentes serias u otras afecciones médicas serias, incluyendo la diabetes no controlada.

Cualquier fractura ósea activa, úlcera o herida seria que no cicatriza.

Cualquier terapia con coumadin concurrente. Los pacientes que se encontraban anteriormente en terapia de mantenimiento con coumadin pueden cambiarse a aspirina o heparina de bajo peso molecular.

Pacientes a los que se les ha realizado un aloinjerto de órgano.

Falta de voluntad de brindar consentimiento informado por escrito.

Ejemplo 19: Monitoreo in vivo de la plasticidad de la espina dendrítica en ratones GFP-M/DN-DISC1 doblemente transgénicos tratados con un compuesto inhibidor de PAK descrito en la presente

En el siguiente experimento, la plasticidad de la espina dendrítica está directamente monitoreada *in vivo* por microscopía de barrido láser de dos fotones (TPLSM, por sus siglas en inglés) en ratones GFP-M/DN-DISC1 doblemente transgénicos tratados con un compuesto descrito en la presente o un placebo. Los ratones (C57BL/6) que expresan GFP en un subconjunto de neuronas de la capa cortical 5 (línea transgénica GFP-M descrita en Feng *et ál*, 2000, *Neuron* 28:41-51) se cruzan con ratones DN-DISC1 C57BL/6 DN-DISC1 (Hikida *et ál* (2007), *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(36):14501-14506) para obtener ratones transgénicos heterocigotos, que luego se cruzan para obtener ratones GFPM/DN-DISC1 doblemente transgénicos homocigotos utilizados en este estudio.

Los animales GFP-M/DN-DISC1 de 28-61 días de edad se anestesiaron utilizando avertina (16 µl/g en peso corporal; Sigma, St. Louis, MO). El cráneo se expone, se frega y se lava con etanol. Los córtices visuales, somatosensoriales, auditivos y motores principales se identifican en función de

coordenadas estereotáxicas, y su ubicación se confirma con inyecciones marcadoras (ver debajo).

Se comienzan experimentos de imaginología a largo plazo en P40. Se perfora el cráneo sobre el área de imaginología tal como se describe en Grutzendler *et ál*, (2002), *Nature*, 420:812-816. Se fija una pequeña barra de metal al cráneo. La barra de metal luego se atornilla en una placa que está conectada directamente a la platina del microscopio para la estabilidad durante la imaginología. La barra de metal también permite mantener el ángulo y la posición de la cabeza durante diferentes sesiones de imaginología. Al final de la sesión de imaginología, los animales se suturaron y se volvieron a colocar en sus jaulas. Treinta animales previamente visualizados a P40 luego se dividen en un grupo de control que recibe una solución de azúcar al 1 % (sonda oral una vez por día) y a un grupo de tratamiento se le administró un compuesto descrito en la presente, en DMSO al 0,1 % (sonda oral, 1 mg/kg, una vez por día). Durante las sesiones de imaginología posteriores (a P45, P50, P55, o P70), se vuelven a anestesiar los animales y el cráneo se vuelve a perforar. La misma área de imaginología se identifica en función del patrón de vasos sanguíneos y del

patrón dendrítico grueso, que generalmente permanece estable durante este período de tiempo.

Al final de la última sesión de imaginología, se realizan inyecciones de la subunidad B de la toxina colérica acoplada a Alexa Flúor 594 cerca de las áreas sometidas a imagenología para facilitar la identificación de células sometidas a imaginología y de áreas corticales luego de la fijación. A los ratones se les perfunde y fija paraformaldehído por vía trascardíaca, y se cortan secciones coronales para verificar la ubicación de las células sometidas a imigenología. Luego se colocan las secciones en amortiguador, se tapan con un cubreobjetos y se sellan. Se recolectan las imágenes utilizando un microscopio confocal Fluoview (Olympus Optical, Melville, NY).

Para la imaginología de dos fotones *in vivo*, se utilizó un microscopio de barrido láser de dos fotones tal como se describe en Majewska *et ál*, (2000), *Pflügers Arch*, 441:398–408. El microscopio consiste en un cabezal de escaneo confocal Fluoview modificado (Olympus Optical) y un láser de titanio/sulfuro que proporciona pulsos de 100 fs a 80 MHz a una longitud de onda de 920 nm (Tsunami; Spectra-Physics, Menlo Park, CA) bombeado por una fuente de estado sólido de

10 W (Millenia; Spectra-Physics). Se detecta la fluorescencia utilizando tubos fotomultiplicadores (HC125-02; Hamamatsu, Shizouka, Japón) en modo de detección de campo entero. La craneotomía sobre el córtex visual se identifica inicialmente con iluminación fluorescente de campo entero, y se identifican áreas con dendritas superficiales utilizando un lente de apertura numérica de 20x, 0,95 (IR2; Olympus Optical). Las dendritas espinosas se identifican adicionalmente con zoom digital (7–10x) utilizando imaginología de dos fotones, y se estudian las espinas de 50–200 µm debajo de la superficie pial. La adquisición de imágenes se logra utilizando software Fluoview. Para mediciones de motilidad, las pilas Z de 0,5–1 µm de distancia entre sí se adquieren cada 5 minutos durante 2 horas. Para los experimentos de recambio de sinapsis, las pilas Z de dendritas y axones se adquieren a P40 y luego nuevamente a P50 o P70. Se estudian las dendritas y axones ubicados en las capas 1–3. Aunque las neuronas de la capa 5 y de la capa 6 están marcadas en los ratones utilizados en este estudio, solo las neuronas de la capa 5 envían una dendrita apical clara cerca de la superficie pial, por lo tanto, los datos provendrán de espinas en el extremo apical de los axones y neuronas de la capa 5 en capas corticales superficiales.

Se exportan imágenes a Matlab (MathWorks, Natick, MA) en donde se procesan utilizando algoritmos personalizados para el aumento y alineamiento de la imagen de las series de tiempo. Para las medidas de motilidad (ver Majewska *et ál*, (2003), *Proc Natl Acad Sci USA*, 100:16024-16029) las espinas se analizan en proyecciones de dos dimensiones que contienen entre 5 y 30 imágenes individuales; por lo tanto, los movimientos en la dimensión z no se analizan. La motilidad de la espina se define como el cambio promedio en longitud por unidad de tiempo (micrómetros por minuto). Las longitudes se miden desde la base de la protuberancia hasta su punta. La posición de las espinas se compara en diferentes días de imaginología. Las espinas que están más lejos que 0,5 µm lateralmente de su ubicación previa se consideran espinas diferentes. Los valores para las espinas estables se definen como el porcentaje de la población de la espina original presente el segundo día de imaginología. Solo las áreas que muestran una relación de señal a ruido alta en todas las sesiones de imaginología serán consideradas para el análisis. El análisis se realiza ciego con respecto a la edad del animal y al área cortical sensorial. La motilidad (por ejemplo, recambio de espina), morfología y densidad de la espina luego se comparan entre los grupos de control y de tratamiento. Se espera que el tratamiento con un compuesto

descrito en la presente trate la morfología de la espina defectuosa con respecto a la observada en los animales de control no tratados.

Ejemplo 20: Tratamiento de esquizofrenia mediante administración de un compuesto inhibidor PAK descrito en la presente en un modelo animal

Se evalúa la capacidad de un inhibidor PAK de mejorar los síntomas conductuales y anatómicos de la esquizofrenia (es decir, sus análogos de ratón) en un modelo de ratón DISC1 negativo dominante de esquizofrenia (Hikida *et* ál (2007), *Proc Natl Acad Sci USA*, 104(36):14501-14506).

Cuarenta ratones DISC1 (5-8 meses de edad) en un cepa C57BL6 se dividen en grupo de tratamiento (1 mg/kg de compuesto descrito en la presente, sonda oral) y un grupo placebo (0,1 % de DMSO en solución salina fisiológica) y se analizaron para determinar las diferencias conductuales en el campo abierto, la inhibición prepulso, y pruebas conductuales de alimentos escondidos, con un intervalo de aproximadamente una semana entre cada tipo de prueba. En la prueba a campo abierto, cada ratón se coloca en una nueva caja de campo abierto (40 cm X 40 cm; San Diego Instruments, San Diego, CA)

durante dos horas. Las actividades locomotoras horizontales y verticales en la periferia, así como en el área central, se registran automáticamente mediante un monitor de actividad infrarrojo (San Diego Instruments). Las interrupciones únicas se registran como "conteos". En esta prueba conductual, una reducción significativa en la actividad total en el grupo de tratamiento con respecto al grupo placebo indica un posible efecto de tratamiento.

En la prueba de alimentos escondidos, los ratones se privan de alimentos durante 24 horas. Luego de habituarse a una nueva jaula durante 5 minutos, se esconde una pastilla de alimento debajo del lecho de la jaula. Se mide el tiempo que le lleva al ratón encontrar la pastilla de alimento hasta que se alcanza un máximo de 10 minutos. En esta prueba conductual, una reducción significativa en el tiempo que le lleva encontrar la pastilla de alimento en el grupo de tratamiento con respecto al grupo placebo indica un efecto de tratamiento satisfactorio.

En la prueba de inhibición prepulso, se miden las respuestas de inhibición prepulso y sobresalto acústico en una cámara de sobresalto (San Diego Instruments). Cada ratón se asigna a seis conjuntos de siete tipos de seguimiento distribuidos

pseudoaleatoriamente: estudios de pulso solo, estudios prepulso-pulso y estudios sin estímulo. El pulso usado fue de 120dB y el prepulso fue de 74 dB. Un aumento significativo en la respuesta de inhibición prepulso en el grupo de tratamiento con respecto al grupo placebo indica un efecto de tratamiento satisfactorio.

En la prueba de nado forzado, cada ratón se coloca en un cilindro de plástico grande, llenado hasta la mitad con agua a temperatura ambiente. La duración de la prueba es de 6 minutos, durante el cual se registran los momentos de nado/inmovilidad. En esta prueba conductual, una reducción significativa de la inmovilidad en el grupo de tratamiento con respecto al grupo placebo indica un efecto de tratamiento satisfactorio.

A los efectos de evaluar la capacidad de los compuestos descritos en la presente de modificar la morfología cerebral, se realiza un estudio de resonancia magnética en los grupos tratados con placebo y tratados de ratones DISC1-DN. Se realizan experimentos de resonancia magnética in vivo en un sistema de imagenología de animales pequeños 11.7T Bruker Biospec. Se usa una secuencia de imagenología de difusión de resonancia magnética de tipo fast-spin echo tridimensional

con navegación de eco doble para evaluar la relación de volumen de ventrículo lateral a volumen cerebral total. Una disminución de esta relación en el grupo tratado con respecto a la relación observada en el grupo placebo indica un efecto de tratamiento satisfactorio.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realiza mediante ANOVA o ANOVA repetido. Las diferencias entre grupos se consideran significativas a $p < 0,05$.

Ejemplo 21: Tratamiento de depresión clínica mediante administración de un compuesto inhibidor PAK descrito en la presente en un modelo animal

Se usa un modelo de depresión clínica de bulbectomía olfatoria (OBX) de rata (ver, por ejemplo, van Riezen et ál (1990), Pharmacol Ther, 47(1):21-34; y Jarosik et ál (2007), Exp Neurol, 204(1):20-28) para evaluar el tratamiento de la depresión clínica con un compuesto descrito en la presente. La densidad y la morfología de las espinas dendríticas se comparan en los grupos tratados y no tratados de animales, como se describe a continuación. Se espera que el tratamiento de animales con OBX con un inhibidor PAK provoque un aumento de la densidad de las espinas con respecto a lo observado en

los animales con OBX no tratados.

Todos los experimentos se realizan de conformidad estricta con los estándares de NIH para el uso de animales de laboratorio. El estudio utiliza 48 ratas Sprague-Dawley macho adultas (230-280 g) albergadas en grupos de cuatro animales (dos simulados y dos OBX), como se indica en van Riezen et ál supra, en un ambiente controlado con alimento y agua disponibles a discreción. La mitad de los animales utilizados en el experimento (n = 24) se someten a bulbectomía olfatoria (OBX) bilateral, mientras que la otra mitad se somete a cirugía simulada (n = 24). Luego de que finaliza la cirugía, se permite la recuperación de los animales durante 2 semanas antes de las pruebas conductuales. Esto es necesario para: 1) permitir la recuperación del peso corporal del animal que se reduce luego de la cirugía, 2) permitir la cicatrización completa de los sitios quirúrgicos superficiales y) se desarrolla el "síndrome de bulbectomía" durante las primeras 2 semanas luego de la cirugía.

Dos semanas luego de la cirugía, los animales con OBX y con operación simulada se subdividen en uno de cuatro condiciones experimentales. A un grupo de animales con OBX se le administra inyecciones diarias de solución salina (n = 6 para

cada condición quirúrgica) o del compuesto descrito en la presente (1 mg/kg; sonda oral) (n = 6 para cada condición quirúrgica). Estos grupos se incluyen para examinar el efecto de la administración crónica del compuesto descrito en la presente (inhibidor de PAK) en los animales con bulbectomía olfatoria (2 semanas de recuperación luego de la cirugía + 2 semanas de tratamiento con inhibidor de PAK). La administración del fármaco o la solución de control se proporcionan a la misma hora cada día y en la jaula correspondiente a cada animal. Los grupos de animales con OBX y con operación simulada no reciben tratamiento durante este período de 2 semanas y sirven como controles no manipulados. Estos grupos son necesarios para examinar la persistencia de los efectos observados de OBX en la densidad de las espinas dendríticas (4 semanas luego de la cirugía). Los animales que reciben tratamiento con fármaco luego de la cirugía se sacrifican 24 horas luego de la última inyección.

A los animales se les perfunde 4 % de formaldehído (en 0,1 M de amortiguador de fosfato de sodio, pH = 7,4) por vía trascardíaca, bajo anestesia profunda con pentobarbital de sodio (60 mg/kg), luego de la finalización de los procedimientos experimentales. Luego de la fijación, se les extirpa el cerebro y se coloca en 4 % de formaldehído

(recientemente despolimerizado de para-formaldehído) durante la noche. Luego, el cerebro se corta a 100 µm en un vibrátomo y se prepara para la impregnación de Golgi usando un protocolo adaptado a partir de los métodos descritos anteriormente (Izzo et ál, 1987). En resumen, las secciones de tejido se fijan en 1 % de OsO4 durante 30 minutos y luego se lavan en 0,1 M de amortiguador de fosfato (3 X 15 min). Las secciones se hacen flotar libremente en una solución de K2Cr2O7 al 3,5 % durante 90 minutos, se montan entre dos portaobjetos en forma de "sándwich" y se sumergen rápidamente en una solución de AgNO3 al 1 %. El día siguiente, las secciones se enjuagan en ddH 2O, se deshidratan en etanol al 70 % y 100 %, se limpian con Histoclear™ y se montan sobre portaobjetos con DPX.

Las espinas dendríticas se cuentan en imágenes de cámara lúcida 1250 X que incluyen todas las espinas observadas en cada plano focal ocupado por la dendrita. Las células se analizan solamente si están completamente impregnadas (CA1: dendritas apicales primarias que se extienden hacia el estrato lacunoso molecular y dendritas basales que se extienden hacia el stratum oriens; CA3: dendritas apicales primarias que se extienden hacia el estrato lacunoso molecular y dendritas basales que se extienden hacia el

stratum oriens; giro dentado: dendritas secundarias que se extienden desde la dendrita primaria dentro de la capa molecular), intactas y que ocurren en regiones de la sección que no tienen vasos sanguíneos, precipitado y/u otras imperfecciones. Las espinas dendríticas se cuentan a lo largo de toda la longitud de los procesos dendríticos oblicuos secundarios (50-100 µm) que se extienden desde la dendrita apical primaria dentro del stratum radiatum del área CA1 y CA3. En CA1 y CA3, las dendritas secundarias se definen como las ramificaciones que se extienden directamente desde las dendritas apicales primarias excluyendo las ramificaciones terciarias. Además, las espinas se cuentan a lo largo de la longitud de dendritas secundarias de células granulosas en el giro dentado para determinar si los efectos se limitan a CA1 y CA3. En el giro dentado, las dendritas secundarias se analizan en la zona de entrada entorrinal glutamatérgico en los dos tercios exteriores de la capa molecular. Se examinan aproximadamente 20 segmentos dendríticos (10 en cada hemisferio cerebral; 50-100 µm de longitud) en cada subregión del hipocampo (CA1, CA3, y giro dentado) para cada animal utilizado en el experimento. Las condiciones de tratamiento se codifican a lo largo de todo el proceso de identificación celular, conteo de espinas, análisis de longitud dendrítica, y posterior análisis de datos. Se usan análisis de varianza y

comparaciones de pares post-hoc de Tukey para evaluar las diferencias entre los grupos experimentales.

Cuando se observan cambios significativos en la densidad de espinas dendríticas, se usan imágenes de cámara lúcida y el programa de medición de Zeiss CLSM para cuantificar la cantidad y longitud de dendritas secundarias. Este análisis es necesario ya que los cambios evidentes en la densidad de las espinas dendríticas pueden ser el resultado de un aumento o disminución de la longitud de dendritas y no de la formación o pérdida de espinas por sí solo. Se obtienen fotomicrografías con un láser 633 de helio-neón y Microscopio confocal láser de barrido Zeiss 410.

Ejemplo 22: Tratamiento de epilepsia mediante administración de un compuesto inhibidor PAK descrito en la presente en un modelo animal

Se usa un modelo de toxina del tétanos de rata de epilepsia para evaluar el tratamiento de la epilepsia con el compuesto descrito en la presente.

Se anestesiaron crías de rata Wistar (Harlan Sprague Dawley, Indianápolis, IN), de 10 días de edad, con una inyección

intraperitoneal de ketamina y xilazina (33 y 1,5 mg/kg, respectivamente). Cuando sea necesario, esto se complementa mediante inhalación de metoxiflurano (Metofane). Se genera la solución de toxina del tétanos que se inyectará disolviendo 2,5 o 5 ng de toxina del tétanos en 20 o 40 nl de solución salina estéril. Luego, se coinyecta solución de toxina del tétanos en el hipocampo derecho junto con una solución de un compuesto descrito en la presente.

Para inyectar la toxina del tétanos y un compuesto descrito en la presente, las crías se colocan en un soporte de cabeza estereotáxico para crías de rata, se realiza una incisión en la línea media, y se perfora un orificio pequeño en el cráneo. Las coordenadas estereotáxicas para la inyección son: anteroposterior, -2,1 mm; mediolateral, 3,0 mm desde el bregma; y dorsoventral, -2,95 mm desde la superficie dural. La toxina y un compuesto descrito en la presente se inyectan lentamente a 4 nl/min. Luego de la inyección, la aguja se deja en el lugar durante 15 minutos para reducir el reflujo hacia la vía de la aguja. Durante las inyecciones, se mantiene la temperatura corporal de las crías de rata mediante una placa metálica templada (regulada eléctricamente). Los otros miembros de la camada, inyectados estereotáxicamente con solución salina, o las ratas sin

tratar, sirven como controles.

Se controla la frecuencia de crisis conductuales durante 1 hora/día durante 10 días consecutivos luego de las inyecciones de toxina del tétanos/compuesto de prueba. Se califican los tipos y duración de las crisis. Las crisis de tipo silvestre son las que se identifican más facilmente.

Luego de la calificación de las crisis al décimo día, los animales se perfunden transcardíacamente y se cuentan y analizan las espinas dendríticas en la región CA3, como se describe anteriormente.

La prueba t para comparación de dos medios independientes se usa en comparación con la cantidad de crisis en las ratas tratadas versus las no tratadas y en comparación con los árboles dendríticos y axónicos en ratas experimentales y de control. Cuando los datos no se distribuyen normalmente, se usa una prueba U de Mann-Whitney. Se utiliza Sigma Stat para realizar todas las pruebas estadísticas. Se espera que el tratamiento con un compuesto descrito en la presente reduzca la frecuencia y gravedad de las crisis.

Ejemplo 23: Tratamiento de deterioro cognitivo leve mediante

administración de un inhibidor PAK en un modelo animal

Se analiza la capacidad de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D de retrasar o interrumpir la evolución de los síntomas de deterioro cognitivo leve (es decir, sus análogos de ratón) en un modelo de ratón Tg2576 de deterioro cognitivo leve (Young et ál. (2009), Neurobiology of Aging, 30:1430-1443).

Se dividen treinta y dos ratones macho Tg2576 (3-4 meses de edad) y sus otros miembros de camada de tipo silvestre (n = 8) en grupos de tratamiento (1 mg/kg de sonda oral), grupos placebo (0,1 % de DMSO en solución salina fisiológica) y las de tipo silvestre y se analizaron para determinar las diferencias conductuales en la diferenciación olfativa y la memoria de reconocimiento de olores usando un aparato de prueba de extensión de olores para ratones (Young et ál. (2007), Neuropharmacology 52:3634-645).

En cada prueba de extensión de olores para ratones, se coloca un ratón sobre una plataforma de madera elevada (61 cm x 61 cm) utilizando los números como identificadores de ubicación. Se usan los números 1-24, 1, 7, 13 y 19 en cada esquina y los cinco números intermedios se separan equitativamente entre las ubicaciones de las esquinas. Se utilizan los siguientes

olores: pimienta inglesa, polvo de cinco especias, canela, nuez moscada, cilantro, fenogreco, jengibre, paprika, timo, perejil, eneldo, orégano, salvia, menta, romero, cebolla en polvo, carvis, sal de apio, cacao, café en polvo (Maxwell House®) y té de desayuno inglés (Twinnings®).Todas las mezclas perfumadas se crean agregando 3 g de un olor específico a 100 g de viruta y 18 pastillas molidas de alimento (Noyes Precision Pellets, Lancaster, Reino Unido). Estas mezclas se colocan en cuencos de porcelana blanca (5,5 cm de diámetro, 3,5 cm de alto; Fisher Loughborough, Reino Unido) y se marcan con una letra del alfabeto (A-v) que identifica el olor.

Luego de que se presenta cada uno de los olores a los ratones, se adaptan las pruebas de extensión de olores al protocolo de prueba. La adaptación se realiza de la siguiente manera: Extensión 0: se ceba y coloca un cuenco sobre la plataforma en la ubicación elegida; se inicia un crónometro luego de la introducción del ratón (que siempre debe ubicarse de cara al investigador; ubicación 16). La búsqueda de la pastilla de alimento (recompensa) en el cuenco detiene el cronómetro y se requiere que el ratón recuerde el olor en dicho cuenco. Luego de la ingesta de la recompensa, el ratón se pasa a una jaula Perspex transparente, ubicada debajo de

la plataforma, se seleccionan un nuevo cuenco y ubicación, el cuenco se ceba y coloca de forma adecuada. El primer cuenco (sin cebar) se coloca en otra ubicación. Extensión 1: el ratón se coloca nuevamente sobre la plataforma y se reinicia el cronómetro, el ratón debe escarbar solamente en el nuevo cuenco. Luego de escarbar en cualquiera de los cuencos, el cronómetro se detiene, y si se realiza una elección correcta, se le brinda tiempo al ratón para que ingiera la recompensa antes de colocarlo nuevamente en la jaula transparente. Se observa la exactitud de esta extensión, ya que una vez que se adquiere la regla de no coincidencia se indica la capacidad del ratón de realizar una simple diferenciación de dos olores. Extensión 2: Luego se coloca un tercer cuenco (cebado) sobre la plataforma en la ubicación designada y se vuelven a colocar en su posición los dos cuencos analizados anteriormente, según se requiera. Si se realiza una respuesta incorrecta (escarbar en un cuenco analizado anteriormente), los tres cuencos se vuelven a ubicar al azar y se repite la extensión hasta que se realiza una respuesta correcta. Luego, el número de extensión aumenta con cada respuesta correcta hasta que se haya completado la extensión 21 (22 cuencos) o el ratón haya permanecido 10 minutos sobre la plataforma. Cualquier respuesta incorrecta provocará una repetición de dicha extensión, volviendo a ubicar todos los cuencos al

azar.

La cantidad de olores (cuencos) que recuerda un ratón antes de equivocarse se considera como la longitud de extensión del ratón para dicha sesión. La cantidad total de extensiones completadas también se registra, así como los errores por sesión y el % de exactitud [(extensiones completadas/extensiones completadas + errores)×100]. También se calcula la latencia de extensión promedio de cada sujeto (total de latencia correcta/extensiones completadas), se registra el tiempo hasta la primera muestra (latencia hasta extensión 0 completada) para garantizar que los ratones se tomen una cantidad de tiempo considerable en realizar la tarea. Se selecciona al azar un cuenco cada tres extensiones (extensiones 2, 5, 8 y 11) y se sustituye por un cuenco llenado con olor, idéntico aunque no analizado anteriormente, lo que pondrá en evidencia cualquier estategia de señalamiento de olores. Además, entre cada sesión, la tabla se enjuaga con etanol. Los ratones se entrenan continuamente hasta que alcanzan un nivel estable de rendimiento, evaluando el rendimiento durante 4 días consecutivos.

La prueba de extensión de olores se lleva a cabo a los 4 meses, 8 meses y 12 meses para evaluar la evolución del

deterioro cognitivo leve en ratones Tg2576. En esta prueba, un aumento significativo de la longitud de extensión, un aumento significativo del % de exactitud o una disminución significativa de los errores por sesión durante el transcurso del período experimental (por ejemplo, resultados a los 4 meses versus 8 meses, da como resultado a los 4 meses versus 8 meses) en los grupos del compuesto de prueba con respecto al grupo placebo (y/o en comparación con el grupo de tipo silvestre) indica un efecto satisfactorio del tratamiento.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realiza mediante ANOVA o ANOVA repetido. Las diferencias entre grupos se consideran significativas a $p < 0,05$.

Ejemplo 24: Tratamiento de autismo mediante administración de un inhibidor de PAK en un modelo animal

Se analiza la capacidad de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D descrito en la presente (un inhibidor de PAK) para aliviar, reducir la gravedad o inhibir la evolución de síntomas del autismo (es decir, sus análogos de ratón) en un modelo de ratón modificado genéticamente FMR1.

Se dividen veinticuatro ratones macho modificados

genéticamente FMR1 (2 meses de edad) en los grupos de tratamiento grupo 1 (n = 6) y grupo 2 (n = 6) (1 mg/kg de sonda oral de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D descrito anteriormente), un grupo placebo (grupo 3) (n = 6) (0,1 % de DMSO en solución salina fisiológica) y tipo silvestre (grupo 4) (n = 6) y se analizan para determinar las diferencias conductuales usando la prueba de campo abierto.

Prueba de campo abierto. Los ratones en los grupos 1-4 se someten a la prueba de campo abierto de acuerdo con los procedimientos estándar. Cada uno de los ratones corrió durante 60 minutos en una cámara de monitor de actividad VersaMax (Accuscan Instruments). La actividad de campo abierto se detecta mediante interrupciones de fotorrayos y se analiza mediante el software VersaMax. Se registra la estereotipia cuando el ratón interrumpe el mismo rayo (o conjunto de rayos) de forma reiterada. El conteo de estereotipias es la cantidad de interrupciones de rayos que ocurren durante este período de actividad estereotípica.

Se sabe que los ratones modificados genéticamente FMR1 exhiben tres comportamientos anormales en comparación con los ratones de tipo silvestre (Peier et., 2000, Hum. Mol. Genet., 9:1145): (i) hiperactividad—se trasladan en una distancia más

grande y se mueven durante un período de tiempo más prolongado que los de tipo silvestre; (ii) estereotipia—exhiben una mayor cantidad de comportamientos repetitivos que los de tipo silvestre; y (iii) hipo-ansiedad-permanecen en el campo central durante un período de tiempo más prolongado y en las esquinas del campo durante períodos de tiempo más cortos que los de tipo silvestre.

Se espera que los ratones FMR1 en el grupo de tratamiento 1 y el grupo de tratamiento 2 tengan un comportamiento comparable a los controles de tipo silvestre (grupo 4) de: (i) hiperactividad; (ii) estereotipia; y (iii) hipo-ansiedad según se mide en la prueba de campo abierto, donde el ratón FMR1 en el grupo 3 exhibirá comportamiento anormal. Esto indica que el tratamiento de ratones modificados genéticamente FMR1 con inhibidores PAK de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D descrito en la presente restablece la actividad, comportamiento repetitivo y ansiedad a los niveles de tipo silvestre.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realiza mediante ANOVA o ANOVA repetido. Las diferencias entre grupos se consideran significativas a $p < 0,05$.

Ejemplo 25: **Composiciones farmacéuticas**

Ejemplo 25a: Composición parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para su administración mediante inyección, se disuelven 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D en DMSO y luego se mezcla con 10 mL de solución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorpora en una forma unitaria de dosificación adecuada para la administración mediante inyección.

Ejemplo 25b: Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Formula I-IV y A-D con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una dosificación unitaria oral para, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

Ejemplo 25c: Composición sublingual (cápsula dura)

Para preparar una composición farmacéutica para su administración por boca, tal como una cápsula dura, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D con 420 mg de azúcar impalpable mezclada con 1,6 mL de jarabe de maíz claro, 2,4 mL de agua destilada y 0,42 mL de extracto de menta. La mezcla se combina suavemente y se vuelca en un molde para formar una cápsula adecuada para administración bucal.

Ejemplo 25d: Pastilla sublingual de rápida desintegración

Se prepara una pastilla sublingual de rápida desintegración al mezclar 48,5 % en peso de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D, 44,5 % en peso de celulosa microcristalina (KG-802), 5 % en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (50 µm), y 2 % en peso de estearato de magnesio. Las pastillas se preparan mediante compresión directa (*AAPS PharmSciTech.* 2006;**7**(2):E41). El peso total de las pastillas comprimidas se mantiene en 150 mg. La formulación se prepara al mezclar la cantidad del compuesto de la Fórmula I-IV y A-D con la cantidad total de celulosa microcristalina (MCC, por sus siglas en inglés) y dos tercios de la cantidad de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC, por sus siglas en inglés) al utilizar una mezcladora manual

tridimensional (lnversina ®, Bioengineering AG, Suiza) durante 4,5 minutos. Se agrega todo el estearato de magnesio (MS, por sus siglas en inglés) y el tercio de la cantidad de L-HPC restante 30 segundos antes de finalizar el mezclado.

Ejemplo 25e: Composición para inhalación

Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 mL de solución de cloruro de sodio 0,9 %. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuada para la administración por inhalación.

Ejemplo 25f: Composición para gel rectal

Para preparar una composición farmacéutica para administración rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D con 2,5 g de metilcelulosa (1500 mPa), y 100 mL de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 mL de agua purificada. La mezcla en gel resultante luego se incorpora en unidades de administración rectal, como jeringas, que son adecuadas para la administración rectal.

Ejemplo 25g: Composición para gel tópico

Para preparar una composición farmacéutica de gel tópico, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 mL de propilenglicol, 10 mL de isopropil miristato y 100 mL de alcohol purificado USP. La mezcla en gel resultante luego se incorpora en recipientes, como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Ejemplo 25h: Composición de solución oftálmica

Para preparar una composición farmacéutica en solución oftálmica, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D con 0,9 g de NaCl en 100 mL de agua purificada y se filtra utilizando un filtro de 0,2 micrones. La solución isotónica resultante luego se incorpora en unidades de administración oftálmica, como recipientes de gotas para ojos, que son adecuadas para la administración oftálmica.

Ejemplo 25i: Solución nasal en spray

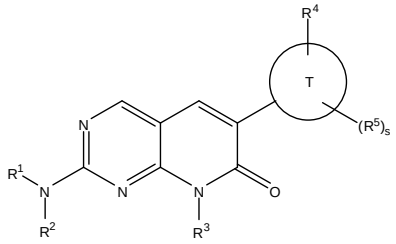
Para preparar una solución farmacéutica nasal en spray, se mezclan 10 g de un compuesto de la Fórmula I-IV y A-D con 30 mL de una solución amortiguadora de fosfato 0,05M (pH 4,4). La solución se coloca en un administrador nasal diseñado para administrar 100 µl de spray en cada aplicación.

Aunque se mostraron y describieron algunas modalidades de la presente descripción, dichas modalidades se proporcionan solo a modo de ejemplo. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance de la presente descripción y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes se encuentren cubiertos de ese modo.

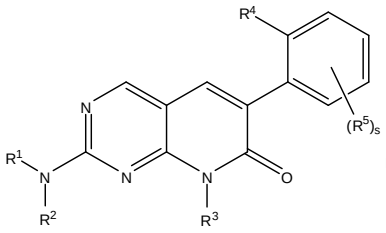
REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

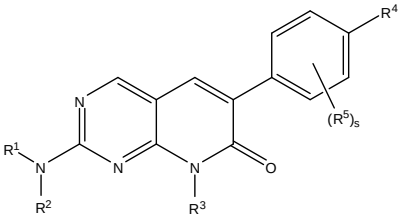
1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal o N-óxido de este farmacéuticamente aceptable.



Fórmula I



Fórmula II



Fórmula III;

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alkoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; alcoxi sustituido o no sustituido; aralcoxi sustituido o no sustituido; heteroalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido;

cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; espiro-cicloaquil-heterocicloalquilo; -alquileno-$S(=O)R^9$; -alquileno-$S(=O)_2R^9$; o $-S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T o el anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4 o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T o el anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no

sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

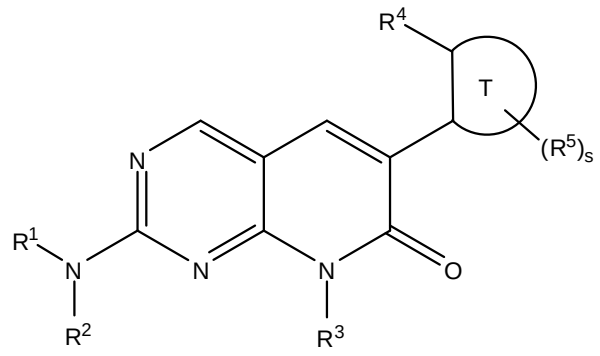
cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

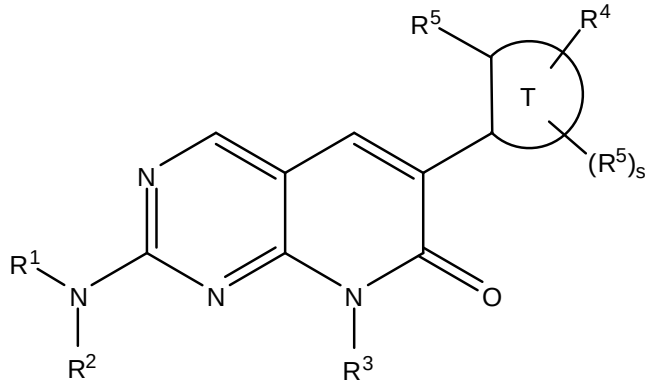
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula I.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la estructura de la Fórmula Ia:



Fórmula Ia.

4. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la estructura de la Fórmula Ib:



Fórmula Ib;

donde s es 0-3.

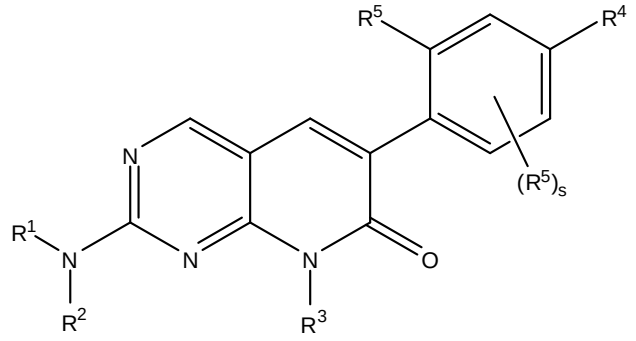
5. El compuesto de la reivindicación 1, donde el anillo T se selecciona de fenilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-

diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula II.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula III.

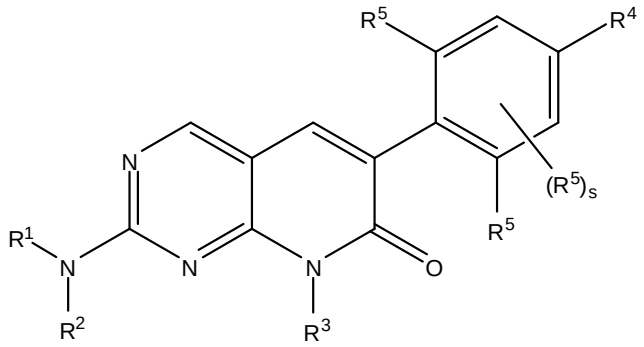
8. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la estructura de la Fórmula IIIa.



Fórmula IIIa;

donde s es 0-3.

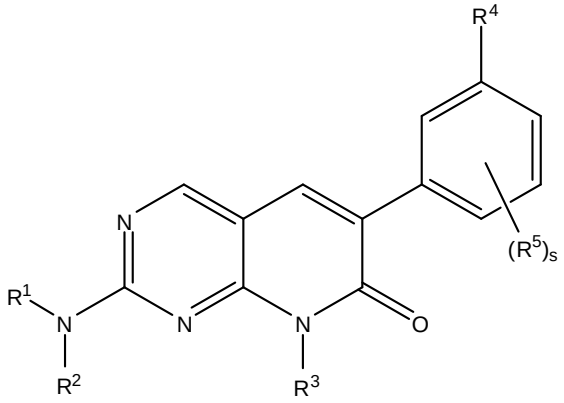
9. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la estructura de la Fórmula IIIf:



Fórmula IIIf;

donde s es 0-2.

10. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable o N-óxido de este:



Fórmula IV;

donde:

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido,

arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alkoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, cicloaquilo, arilo, heteroarilo o heteroalicíclico sustituidos o no sustituidos; alcoxi sustituido o no sustituido; aralcoxi sustituido o no sustituido; heteroalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilo sustituido o no sustituido; cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido; espiro -cicloaquil-heterocicloalquilo; -alquileno-S(=O)R^9; -alquileno-S(=O)$_2R^9$; o -S(=O)$_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un áto

mo de carbono de R^4, anillo de heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4 o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no

sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

11. El compuesto de la reivindicación 10, donde R^4 es un anillo heteroarilo monocíclico de 6 miembros unido a C sustituido o no sustituido o un anillo heteroarilo bicíclico unido a C sustituido o no sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R^4 es piridina, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo o imidazopiridinilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidin

ilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimi dazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo.

15. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^4 es un heterocicloalquilo unido a *C*.

16. El compuesto de la reivindicación 15, donde heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo.

17. El compuesto de la reivindicación 1, donde cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, -OH, $-OCF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-N(R^{10})_2$, un alquilo sustituido o no sustituido, o un alcoxi sustituido o no sustituido.

18. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^5 es independientemente halógeno, $N(R^{10})_2$ o un alquilo sustituido o no sustituido.

19. El compuesto de la reivindicación 1, donde s es 0.

20. El compuesto de la reivindicación 1, donde s es 1.

21. El compuesto de la reivindicación 1, donde s es 2.

22. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es H.

23. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es un alcoxi sustituido o no sustituido o un amino sustituido o no sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es un alquilo sustituido o no sustituido o un heteroalquilo sustituido o no sustituido.

25. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

26. El compuesto de la reivindicación 25, donde el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

27. El compuesto de la reivindicación 25, donde heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo.

28. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es un cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido.

29. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

30. El compuesto de la reivindicación 29, donde arilo es fenilo.

31. El compuesto de la reivindicación 29, donde heteroarilo es pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo o imidazopiridinilo.

32. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^3 es un arilalquilo sustituido o no sustituido o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

33. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo un heteroalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido o un aralcoxi sustituido o no sustituido.

34. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos.

35. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es un cicloalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

36. El compuesto de la reivindicación 35, donde el cicloalquilo es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

37. El compuesto de la reivindicación 35, donde heterocicloalquilo es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo o piperazinilo.

38. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es un cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido.

39. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo.

40. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es -alquileno-$S(=O)R^9$, o -alquileno-$S(=O)_2R^9$.

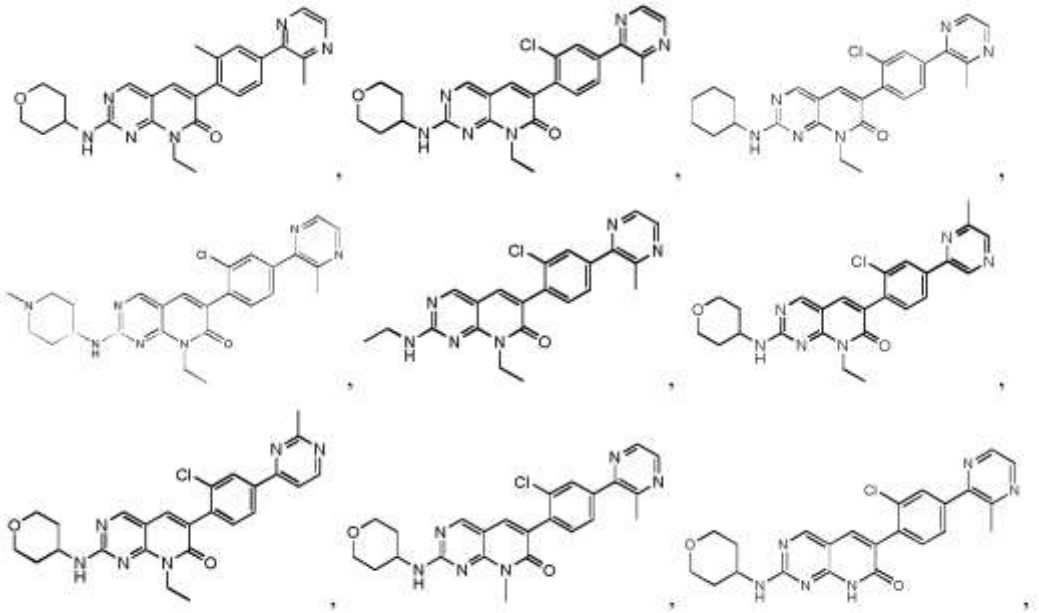
41. El compuesto de la reivindicación 40, donde -alquileno- es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ o $-CH_2CH_2CH_2-$.

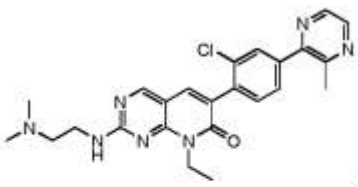
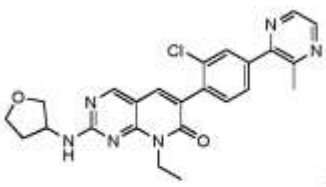
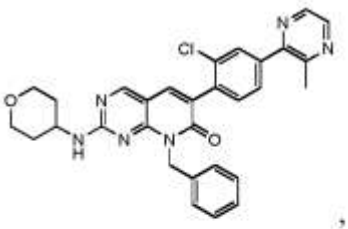
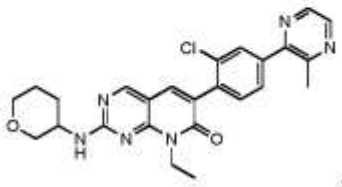
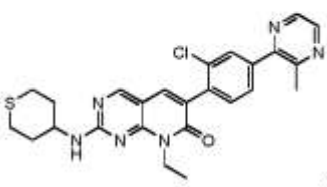
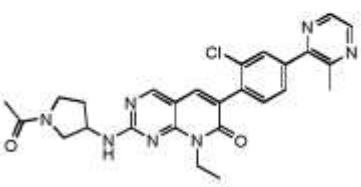
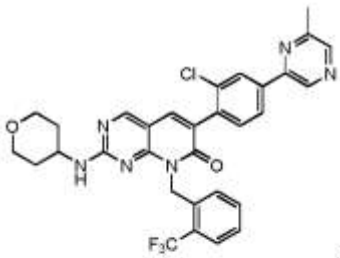
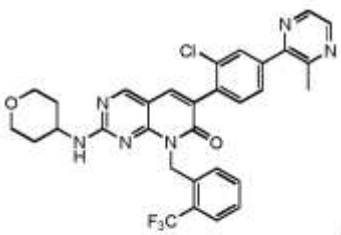
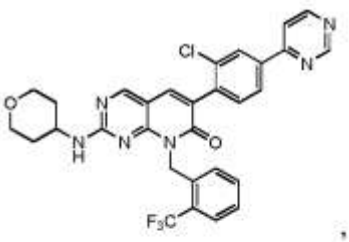
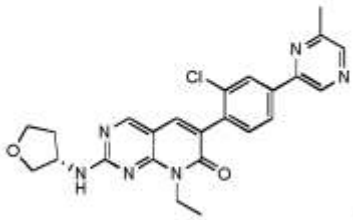
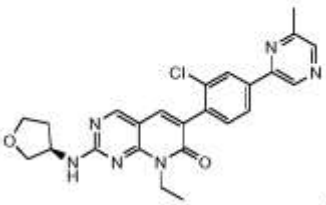
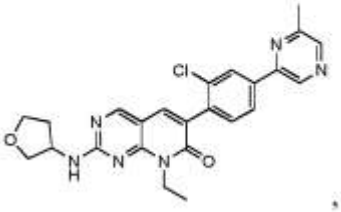
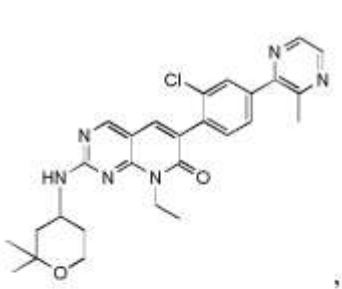
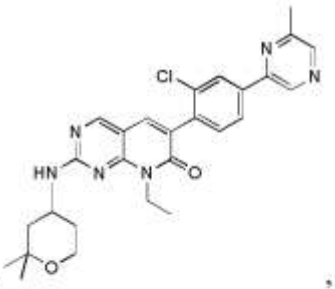
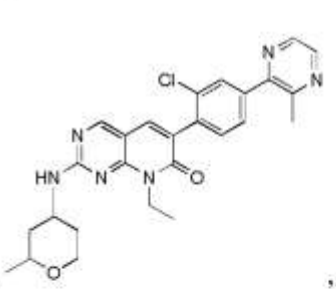
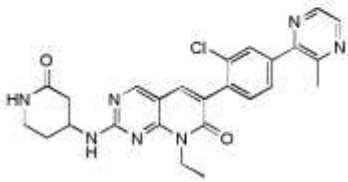
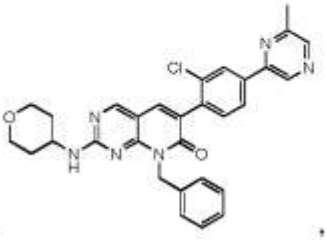
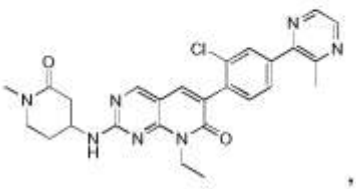
42. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es $S(=O)_2R^9$.

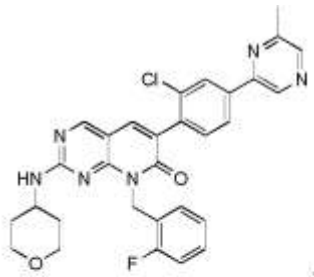
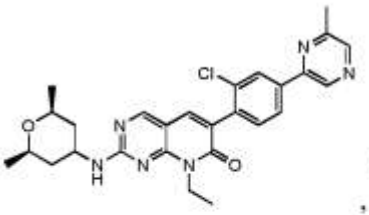
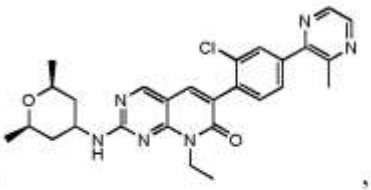
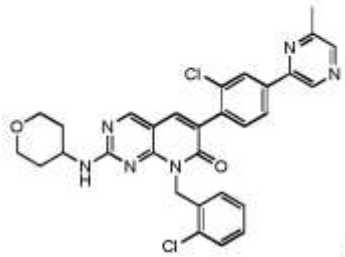
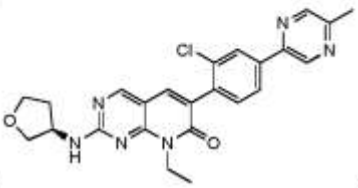
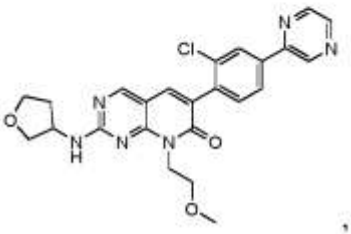
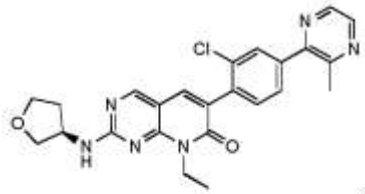
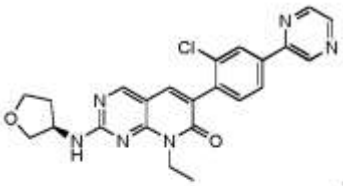
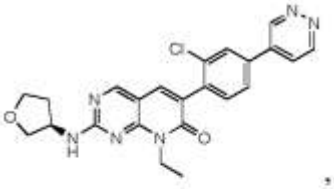
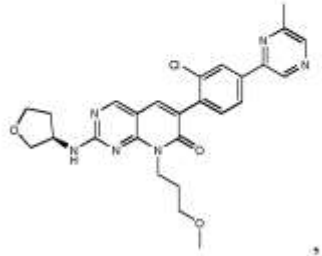
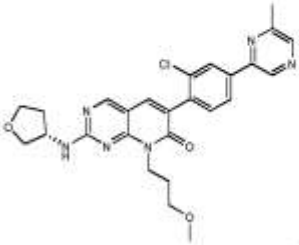
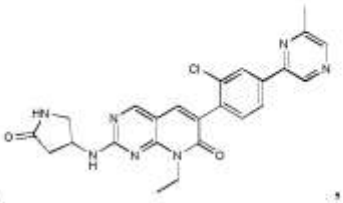
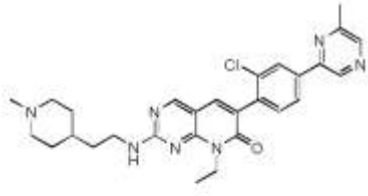
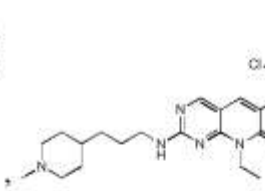
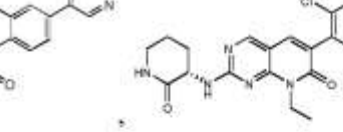
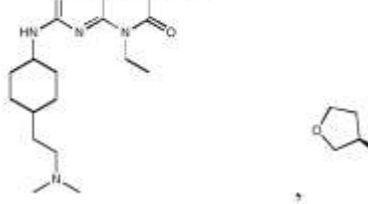
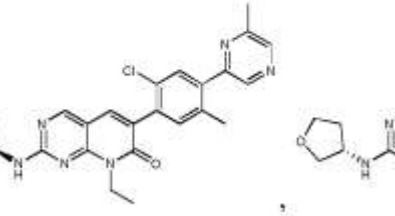
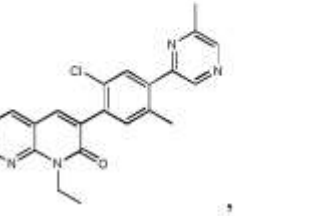
43. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es H.

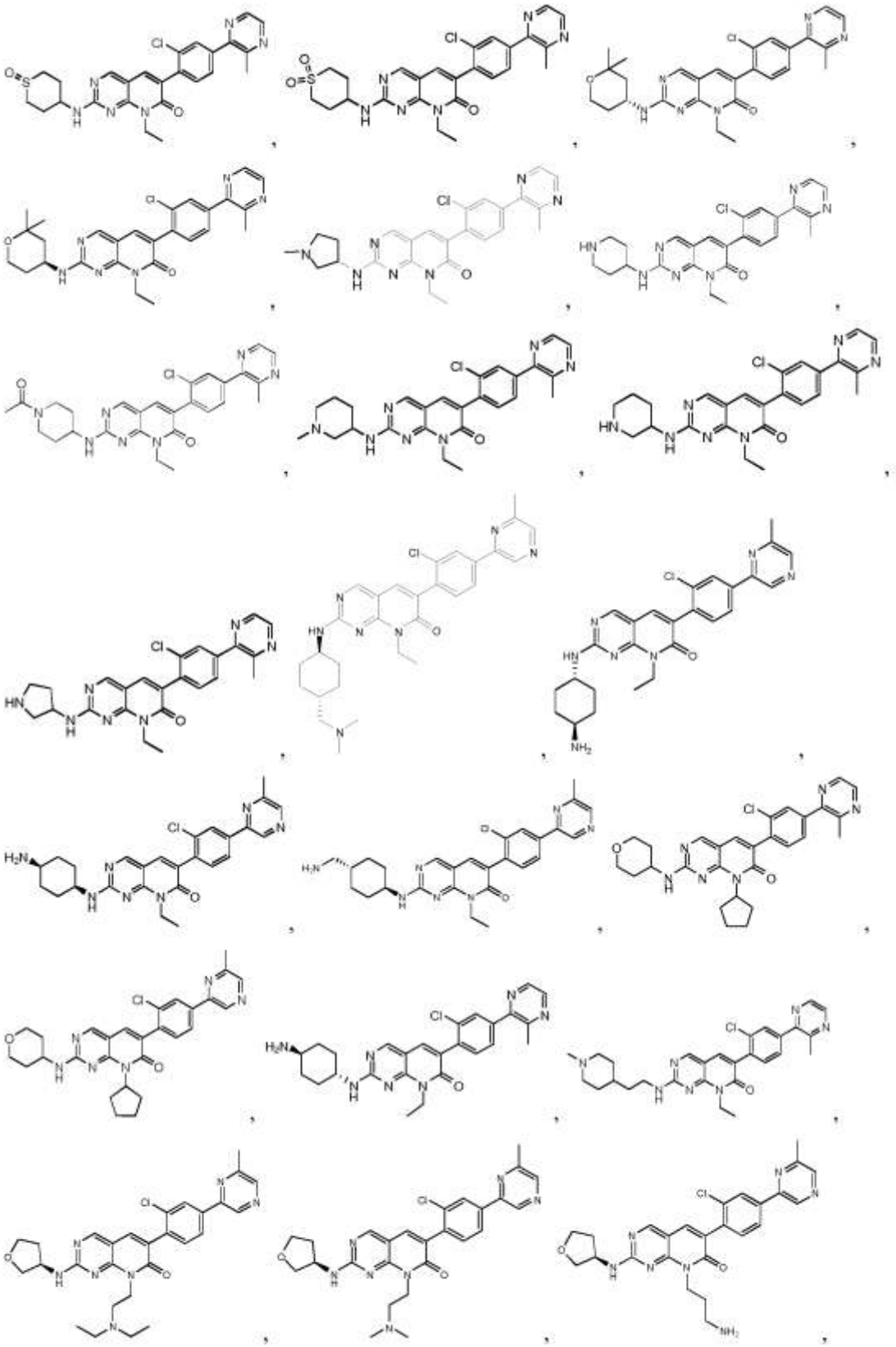
44. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo sustituido o no sustituido.

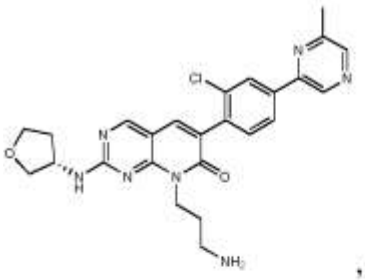
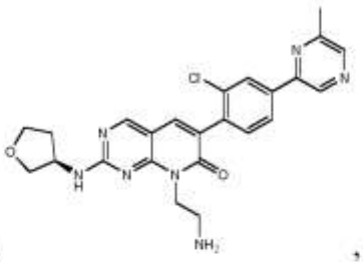
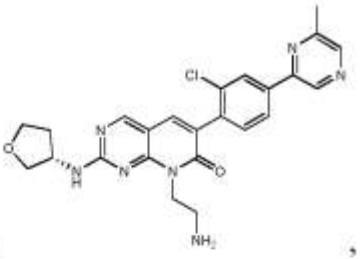
45. Un compuesto seleccionado de:

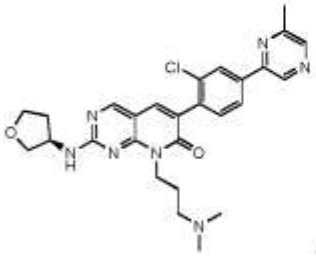
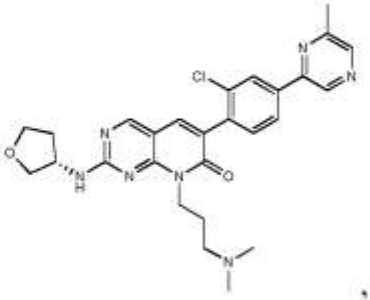
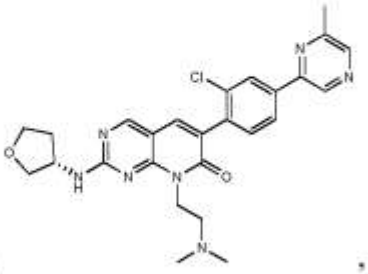


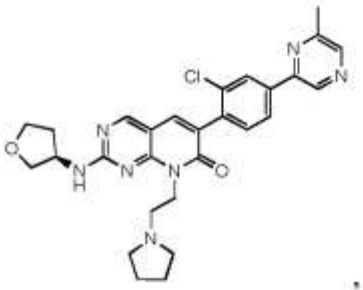
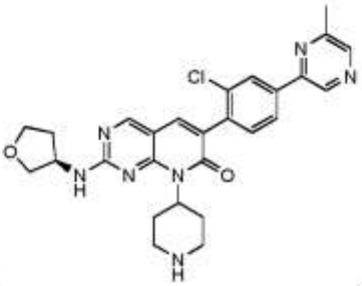
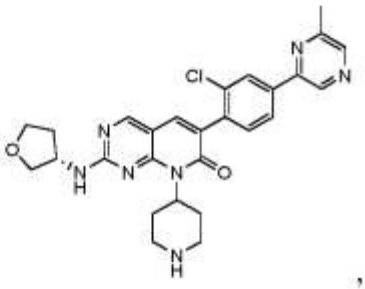

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

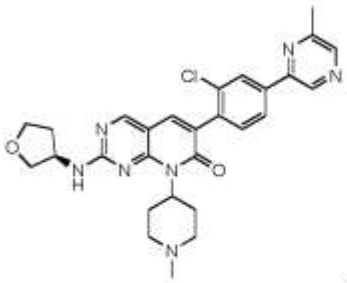
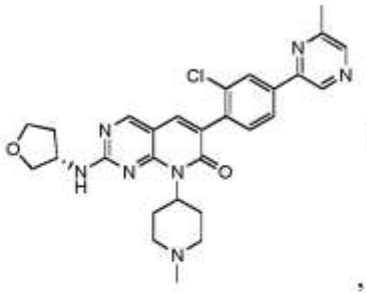
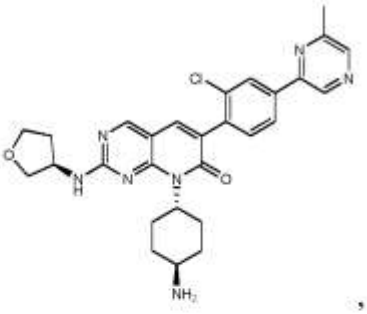



















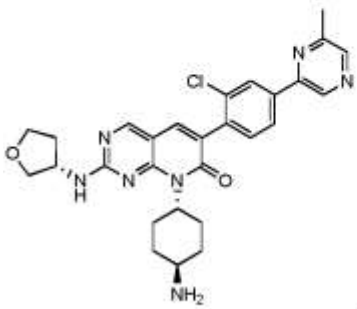
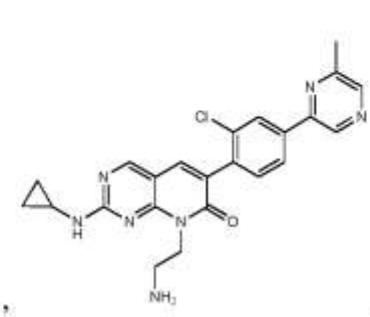
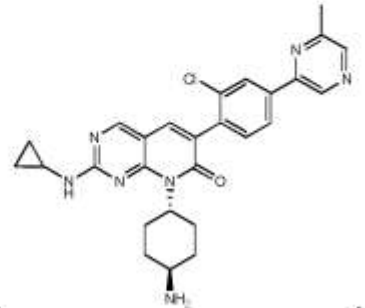



,

,

,


,

,

,


,

,

,

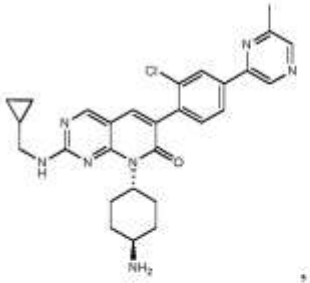
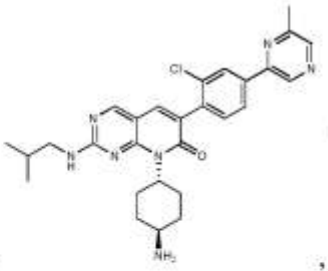
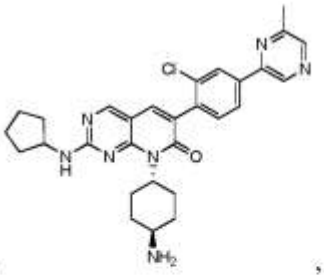

,

,

,

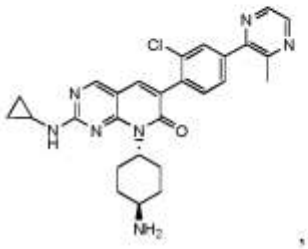
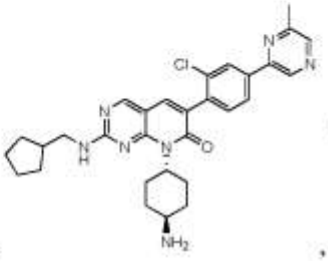
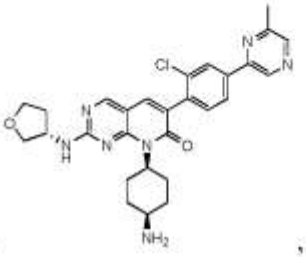

,

,

,

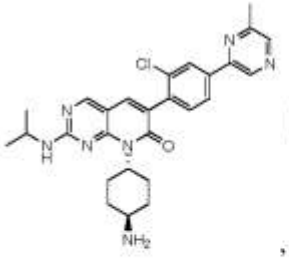
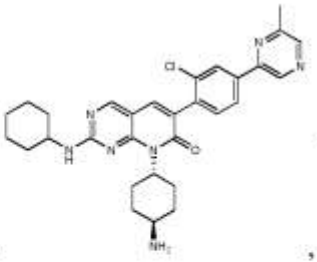
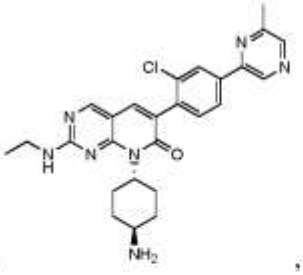
,

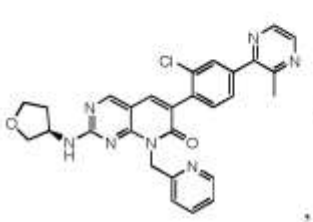
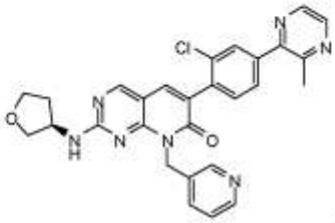
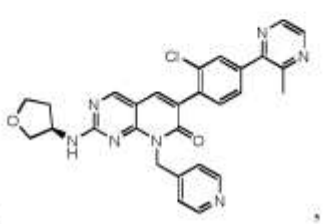
,

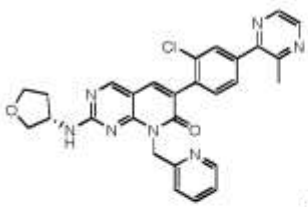
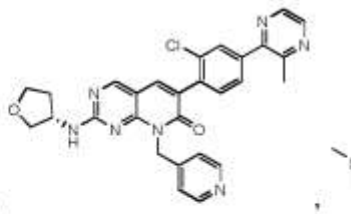
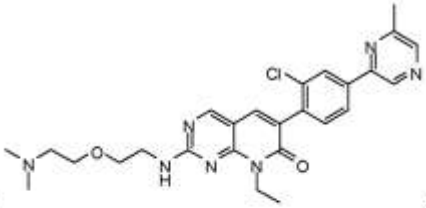
,

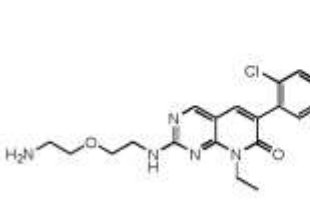
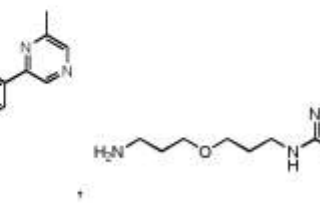
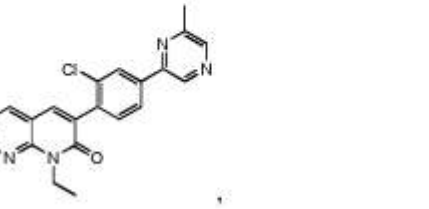

,

,

,


,

,

,


,

,

,

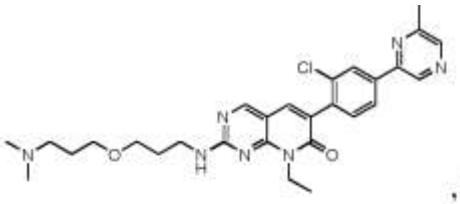
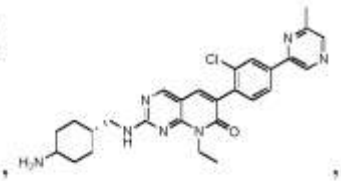
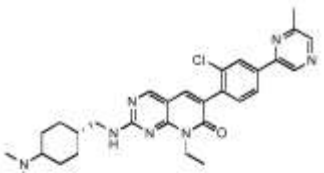
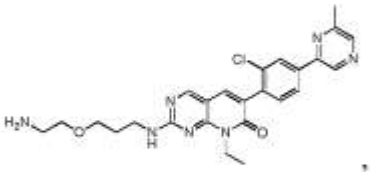
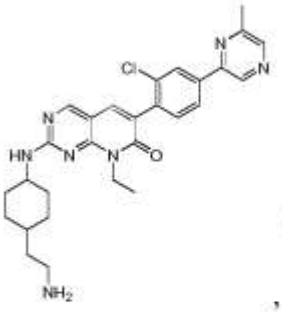
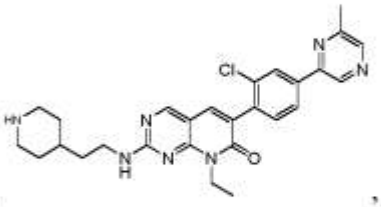
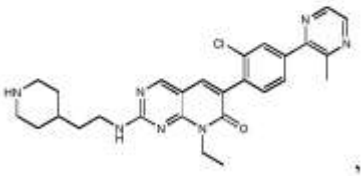
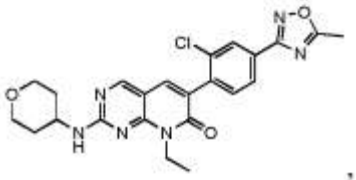
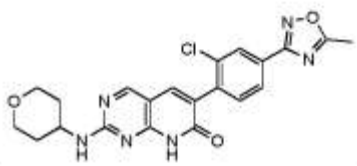
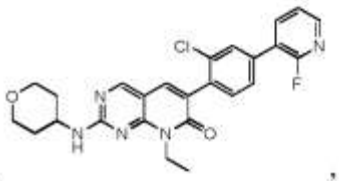
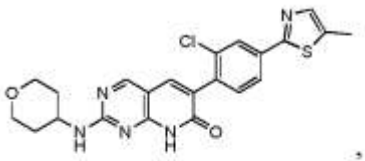
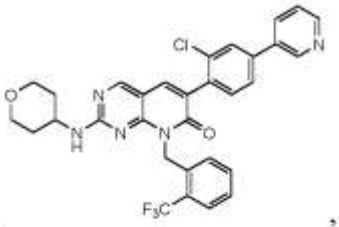
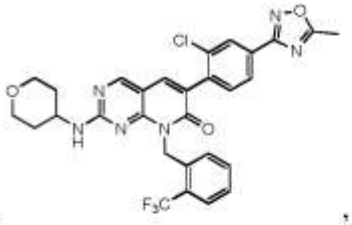
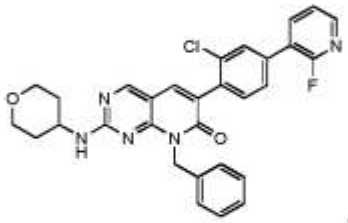
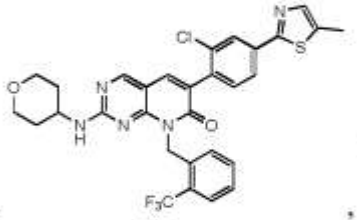
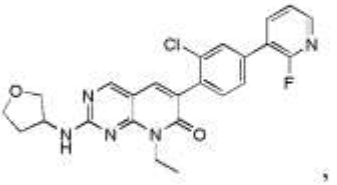
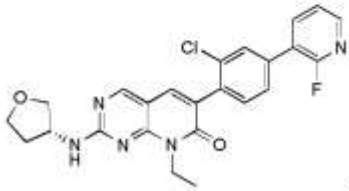
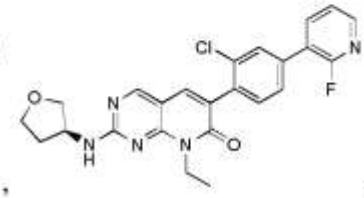
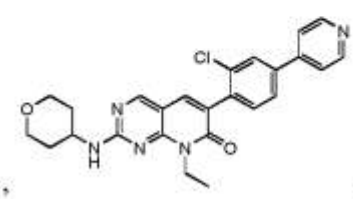

,

,

,


,

,

,


,

,

,

,

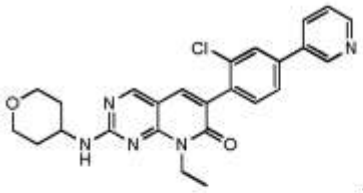
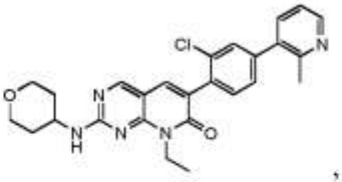
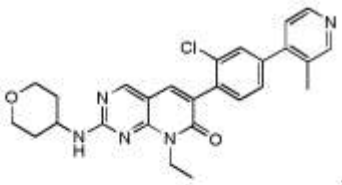
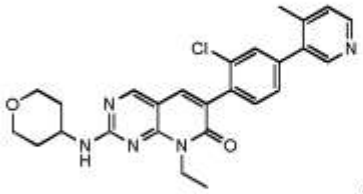
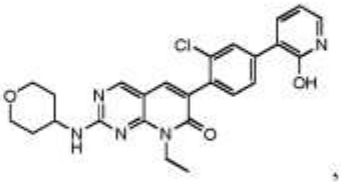
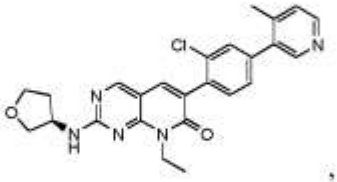
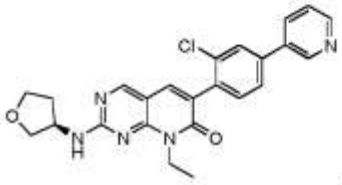
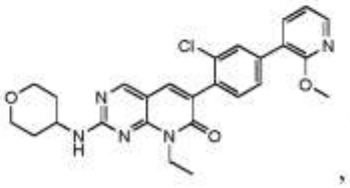
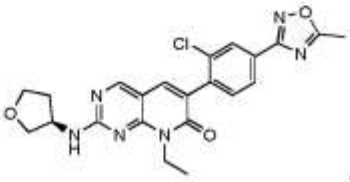
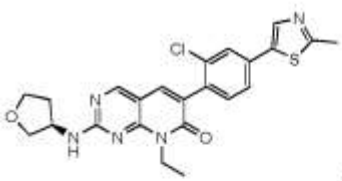
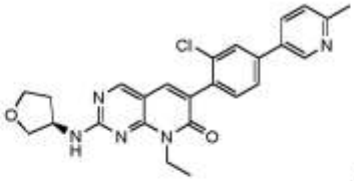
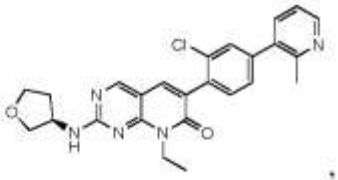
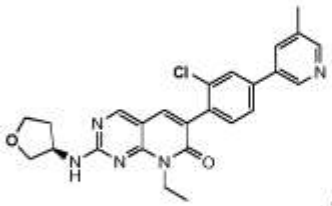
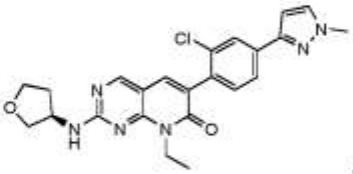
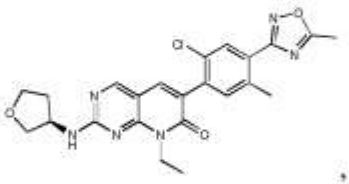
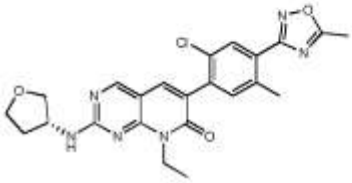
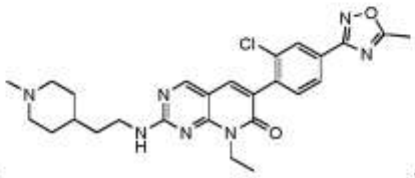
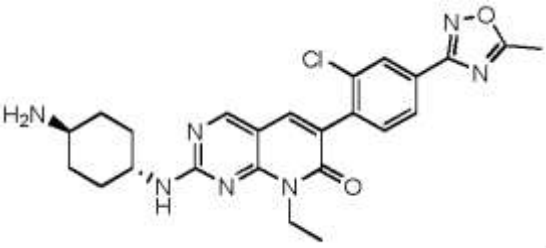
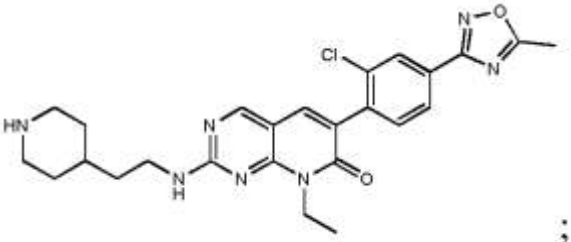
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

;

o una sal o un N-óxido farmacéuticamente aceptables de este.

46. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente, portador o aglutinante de este farmacéuticamente aceptable.

47. Un método para tratar un trastorno de proliferación celular en un individuo que lo necesita, que comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.

48. El método de la reivindicación 47, donde el trastorno de proliferación celular es cáncer.

49. El método de la reivindicación 48, donde el cáncer es un cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de ovario, leucemia o linfoma.

50. El método de la reivindicación 49, donde el cáncer cerebral es un glioblastoma.

51. El método de la reivindicación 49, donde el cáncer de pulmón es un mesotelioma.

52. El método de la reivindicación 49, donde el cáncer del sistema nervioso central es un tumor asociado con la neurofibromatosis de tipo 1 o la neurofibromatosis de tipo 2.

53. El método de la reivindicación 52, donde el tumor asociado con la neurofibromatosis de tipo 1 o la neurofibromatosis de tipo 2 es un neurofibroma, glioma óptico, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, schwannoma, ependimoma o meningioma.

54. El método de la reivindicación 49, donde el cáncer de riñón es un carcinoma de células renales.

55. El método de la reivindicación 48, donde el cáncer es un cáncer recurrente.

56. El método de la reivindicación 48, donde el cáncer es un cáncer resistente.

57. El método de la reivindicación 48, donde el cáncer es un cáncer maligno.

58. El método de la reivindicación 47, que comprende adicionalmente administrar un segundo agente terapéutico.

59. El método de la reivindicación 58, donde el segundo agente terapéutico es un agente contra el cáncer.

60. El método de la reivindicación 59, donde el agente contra el cáncer es un agente proapoptótico, un inhibidor de cinasa o un inhibidor de tirosina cinasa del receptor.

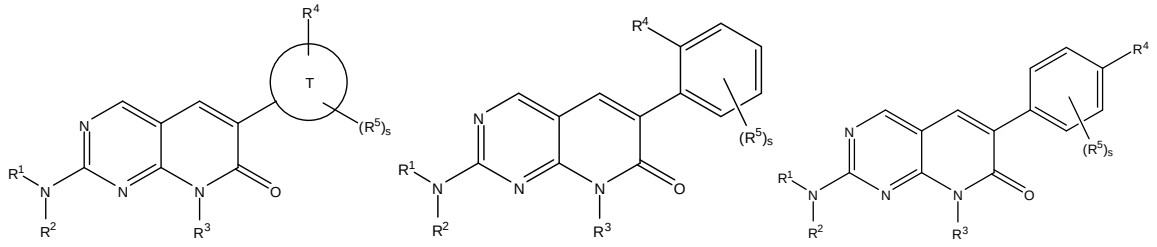
61. El método de la reivindicación 60, donde el agente proapoptótico es un antagonista de las proteínas del inhibidor de apoptosis (PIA).

62. El método de la reivindicación 61, donde el antagonista de las proteínas PIA es BV6 o G-416.

63. El método de la reivindicación 60, donde el inhibidor de cinasa es gefitinib, U0126, dasatinib, nilotinib, Akt VIII o imatinib.

64. El método de la reivindicación 60, donde el inhibidor receptor es afatinib, erlotinib, lapatinib, pegaptanib, pazopanib, sunitinib, ranibixumab, vandetanib o ZD6474.

65. Un método para tratar un trastorno de proliferación celular en un individuo que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I, Fórmula II, o Fórmula III, o una sal o N-óxido farmacéuticamente aceptable de este:



Fórmula I Fórmula II Fórmula III;

donde:

el anillo T es un anillo de arilo o heteroarilo;

R^1 es H o alquilo sustituido o no sustituido;

R^2 es alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, aralcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo

sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, espiro-cicloalquil-heterocicloalquilo, alquileno-$S(=O)R^9$, -alquileno-$S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2R^9$;

R^3 es H, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido;

R^4 es heteroarilo sustituido o no sustituido unido al anillo T o el anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4 o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido unido al anillo T o el anillo de fenilo mediante un átomo de carbono de R^4;

cada R^5 es independientemente halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OCF_3, -OCH_2F, -OCF_2H, -CF_3, -SR^8, -$NR^{10}S(=O)_2R^9$, -$S(=O)_2N(R^{10})_2$, -$S(=O)R^9$, -$S(=O)_2R^9$, -$C(=O)R^9$, -$OC(=O)R^9$, -CO_2R^{10}, -$N(R^{10})_2$, -$C(=O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(=O)R^{10}$, -$NR^{10}C(=O)OR^{10}$, -$NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido; o

heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; o cicloalquilo sustituido o no sustituido; o arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^8 es independientemente H o R^9;

cada R^9 es independientemente alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido; o dos R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclo; y

s es 0-4.

66. El método de la reivindicación 65, donde el trastorno de proliferación celular es cáncer.

67. El método de la reivindicación 66, donde el cáncer es un cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer cerebral, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer del sistema nervioso central, cáncer de hígado,

cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal, cáncer de ovario, leucemia o linfoma.

68. El método de la reivindicación 67, donde el cáncer cerebral es un glioblastoma.

69. El método de la reivindicación 67, donde el cáncer de pulmón es un mesotelioma.

70. El método de la reivindicación 67, donde el cáncer del sistema nervioso central es un tumor asociado con la neurofibromatosis de tipo 1 o la neurofibromatosis de tipo 2.

71. El método de la reivindicación 70, donde el tumor asociado con la neurofibromatosis de tipo 1 o la neurofibromatosis de tipo 2 es un neurofibroma, glioma óptico, tumor maligno de la vaina del nervio periférico, schwannoma, ependimoma o meningioma.

72. El método de la reivindicación 67, donde el cáncer de riñón es un carcinoma de células renales.

73. El método de la reivindicación 67, donde el cáncer es un cáncer recurrente.

74. El método de la reivindicación 67, donde el cáncer es un cáncer resistente.

75. El método de la reivindicación 67, donde el cáncer es un cáncer maligno.

76. El método de la reivindicación 67, que comprende adicionalmente administrar un segundo agente terapéutico.

77. El método de la reivindicación 76, donde el segundo agente terapéutico es un agente anticancerígeno.

78. El método de la reivindicación 77, donde el agente contra el cáncer es un agente proapoptótico, un inhibidor de cinasa o un inhibidor de tirosina cinasa del receptor.

79. El método de la reivindicación 78, donde el agente proapoptótico es un antagonista de las proteínas del inhibidor de apoptosis (PIA).

80. El método de la reivindicación 79, donde el antagonista de las proteínas PIA es BV6 o G-416.

81. El método de la reivindicación 78, donde el inhibidor de cinasa es gefitinib, U0126, dasatinib, nilotinib, Akt VIII o imatinib.

82. El método de la reivindicación 78, donde el inhibidor receptor es afatinib, erlotinib, lapatinib, pegaptanib, pazopanib, sunitinib, ranibixumab, vandetanib o ZD6474.

INHIBIDORES PAK PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE PROLIFERACIÓN CELULAR

RESUMEN

En la presente se proporcionan inhibidores de PAK y métodos para utilizar los inhibidores de PAK para el tratamiento de trastornos de proliferación celular y/o trastornos del SNC.

1/3

FIG. 1

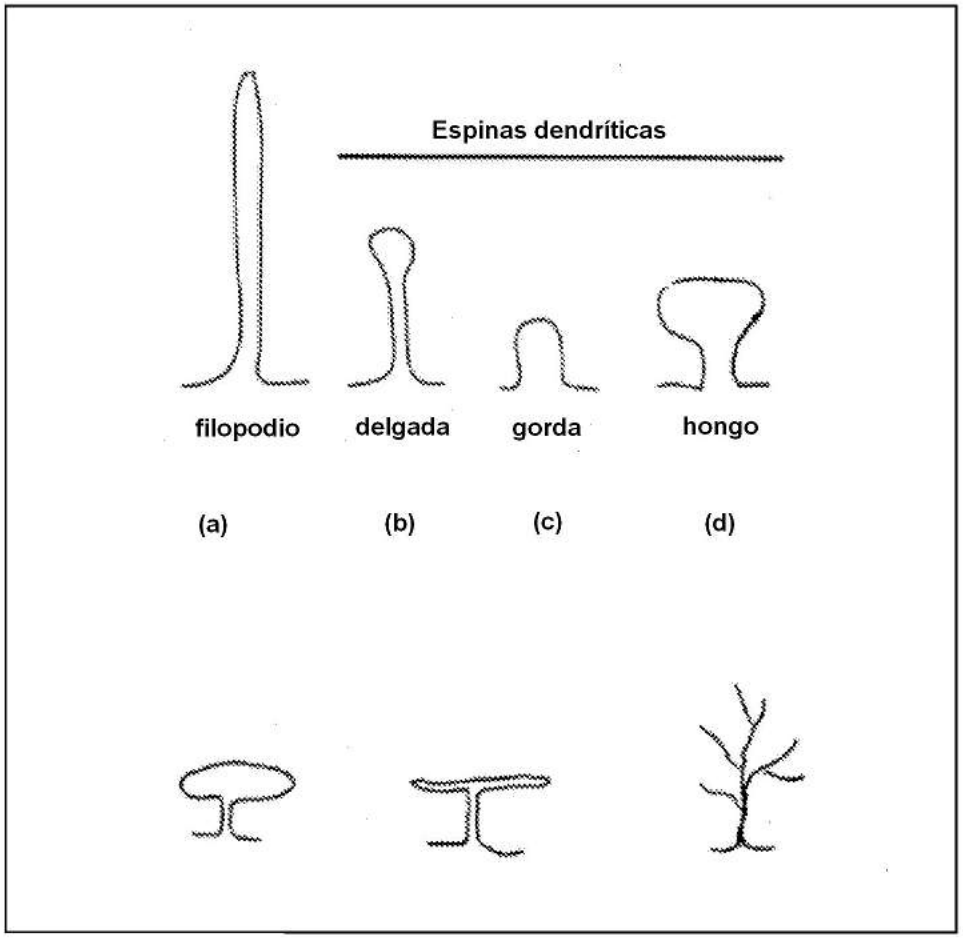

Espinas dendríticas
filopodio
delgada
gorda
hongo
(a)
(b)
(c)
(d)
Elipsoide
aplanada
ramificada
(e)
(f)
(g)

FIG. 2

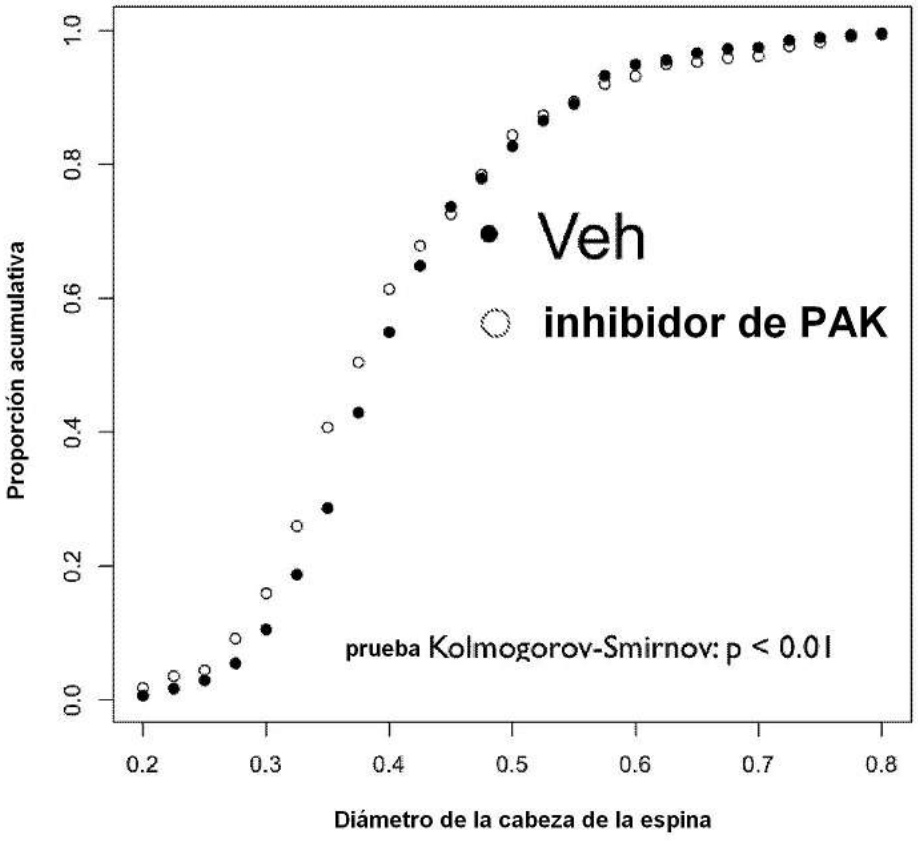
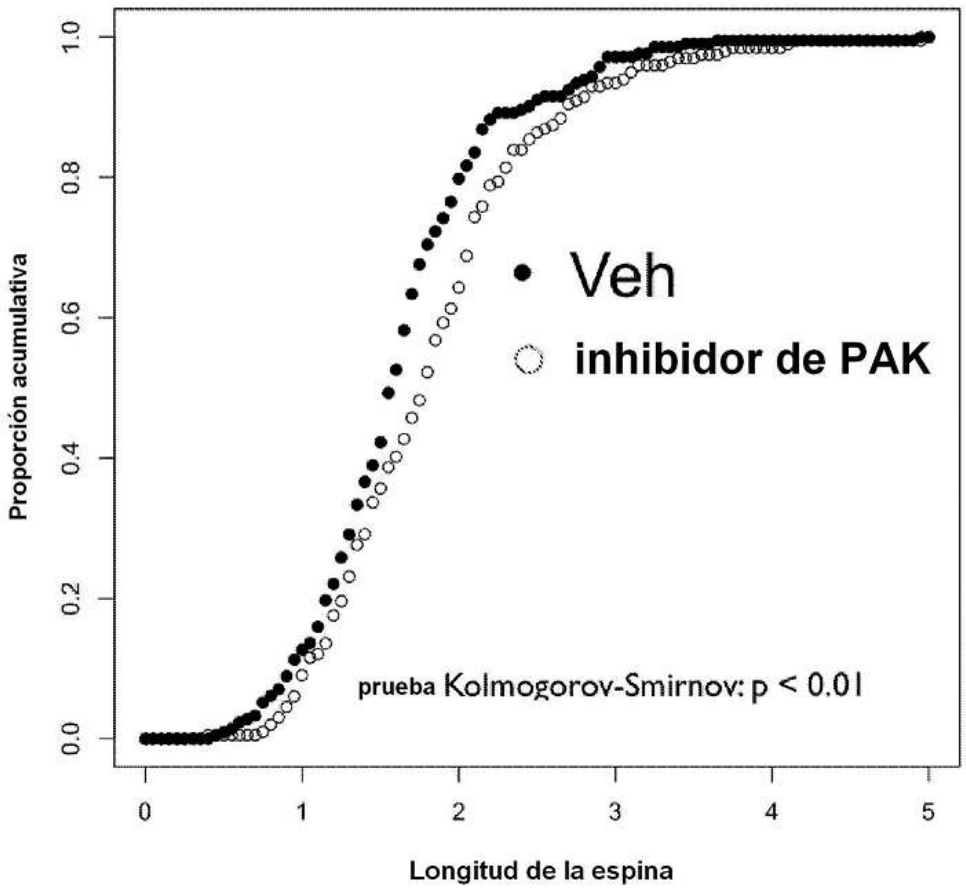

Proporción acumulativa
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
Diámetro de la cabeza de la espina
Veh
inhibidor de PAK
prueba Kolmogorov-Smirnov: p < 0.01

FIG. 3


Proporción acumulativa
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
1
2
3
4
5
Longitud de la espina
Veh
inhibidor de PAK
prueba Kolmogorov-Smirnov: p < 0.01

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

AUGUST 31, 2012

PTAS

UALE TAOTAFA, PH.D., ESQ.
650 PAGE MILL ROAD
WSGR
PALO ALTO, CA 94304-1050

502041423

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 08/29/2012

REEL/FRAME: 028867/0931
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 36367-724.101

ASSIGNOR:
CAMPBELL, DAVID

DOC DATE: 08/24/2012

ASSIGNOR:
DURON, SERGIO G.

DOC DATE: 08/24/2012

ASSIGNEE:
AFRAXIS, INC.
11099 N. TORREY PINES ROAD
SUITE 290
LA JOLLA, CALIFORNIA 92037

APPLICATION NUMBER: 61555902
PATENT NUMBER:

FILING DATE: 11/04/2011
ISSUE DATE:

TITLE: PAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS AND CANCER

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT	Docket Number 36367-724.101

WHEREAS, the undersigned:

1. CAMPBELL, David
   13318 Seagrove Street
   San Diego, CA 92130

2. DURÓN, Sergio G.
   1605 Neale Street
   San Diego, CA 92103

(hereinafter "Inventor(s)")," have invented certain new and useful improvements in

PAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS AND CANCER

- ☐ for which a United States patent application is executed on even date herewith;
- ☒ for which Application No. 61/555,902 was filed on November 4, 2011 in the United States Patent Office;
- ☐ for which Application No. ___ was filed on ___ in the U.S. Receiving Office of the Patent Cooperation Treaty;
- ☐ for which Application No. ___ was filed on ___ in the ___ Patent Office; and/or
- ☐ for which an application was filed upon which a United States Patent issued on ___, as U.S. Patent No.

(hereinafter "Application(s)").

WHEREAS, aFRAXis, Inc., a corporation of the State of Delaware, having a place of business at 11099 N. Torrey Pines Road, Suite 290, La Jolla, CA 92037 (hereinafter "Assignee"), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said Application(s) and the inventions disclosed therein, and in and to all embodiments of the inventions, heretofore conceived, made or discovered, whether jointly or severally, by said Inventor(s) (hereinafter collectively referred to as "Inventions"), and in and to any and all patents, inventor's certificates and other forms of protection (hereinafter "Patent(s)") thereon granted in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty.

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration acknowledged by said Inventor(s) to have been received in full from said Assignee:

1. Said Inventor(s) do hereby sell, assign, transfer and convey unto said Assignee the entire right, title and interest (a) in and to said Inventions and Applications, including the right to claim priority to said Inventions and said Applications; (b) in and to all rights to all United States and corresponding non-United States patent applications and Patent(s), including those filed under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, The Patent Cooperation Treaty or otherwise; (c) in and to any and all applications filed and any and all Patent(s) granted on said Inventions in the United States, in any foreign country, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, including each and every application filed and any and all Patent(s) granted on any application which is a divisional, substitution, continuation, or continuation-in-part of any of said Application(s); and (d) in and to each and every reissue, reexamination, or extensions of any of said Patent(s).

2. Said Inventor(s) hereby covenant and agree to cooperate with said Assignee to enable said Assignee to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty. Such cooperation by said Inventor(s) shall include prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said Assignee (a) for perfecting in said Assignee the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any applications covering said Inventions; (c) for filing and prosecuting substitute, divisional, continuing or additional applications covering said Inventions; (d) for filing and prosecuting applications for reissuance of any said Patent(s); (e) for interference or other priority proceedings involving said Inventions; and (f) for legal proceedings involving said Inventions and any applications therefor and any Patent(s) granted thereon, including without limitation reissues and reexaminations, opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said Inventor(s) in providing such cooperation shall be paid for by said Assignee.

3. The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said Assignee, its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said Inventor(s), their respective heirs, legal representatives and assigns.

4. Said Inventor(s) hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

5. Said Inventor(s) hereby request that any Patent(s) issuing in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, be issued in the name of the Assignee, or its successors and assigns, for the sole use of said Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

6. This instrument will be interpreted and construed in accordance with the laws of the State of California, without regard to conflict of law principles. If any provision of this instrument is found to be illegal or unenforceable, the other provisions shall remain effective and enforceable to the greatest extent permitted by law. This instrument may be executed in counterparts, each of which is deemed an original, but all of which together constitute one and the same agreement.

PATENT ASSIGNMENT	Docket Number 36367-724.101

IN WITNESS WHEREOF, said Inventor(s) have executed and delivered this instrument to said Assignee as of the dates written below:

Date: 12-01-11

David CAMPBELL

State/Commonwealth of California)
County of San Diego)

On December 1, 2011 before me, Frances Marie Senchak (Name/Title of Notary) personally appeared David CAMPBELL (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~s~~he executed the same in his/~~her~~ authorized capacity, and that by his/~~her~~ signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Frances Marie Senchak

FRANCES MARIE SENCHAK Commission # 1908416 Notary Public - California San Diego County My Comm. Expires Oct 16, 2014 NNA1 VNN

(Notary Seal)

Date: 12-1-11

Sergio G. DURÓN

State/Commonwealth of California)
County of San Diego)

On December 1, 2011 before me, Frances Marie Senchak (Name/Title of Notary) personally appeared Sergio G. DURÓN (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~s~~he executed the same in his/~~her~~ authorized capacity, and that by his/~~her~~ signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Frances Marie Senchak

FRANCES MARIE SENCHAK Commission # 1908416 Notary Public - California San Diego County My Comm. Expires Oct 16, 2014 NNA1 VNN

(Notary Seal)

RECEIVED AND AGREED TO BY ASSIGNEE: aFRAXis, Inc.

Date: 12-1-11

By: _____

Name: Jay Lichter
Title: Chief Executive Officer

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A **AFRAXIS, INC.**, firmado por los cedentes y el cesionario.

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES ESTADOS UNIDOS
Bajo el Secretario de Comercio para la Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Agosto 31, 2012

PTAS

Uale Taotafa, Ph. D., Esq.
650 Page Mill Road
WSGR
Palo Alto, CA 94304

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos
Notificación de Registro de Documento de Cesión

El documento anexo ha sido registrado por la División de Cesiones de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos. Una copia microfilmada completa se encuentra disponible en la Sala de Búsquedas de Cesiones en el rollo y cuadro cuyo nombre de referencia aparece más adelante.

Por favor revise toda la información que contiene esta notificación. La información contenida refleja los datos presentes en el Sistema de Cesiones de Marcas y Patentes. Si encuentra errores o tiene preguntas con respecto a este documento, puede contactar al funcionario cuyo nombre aparece en esta notificación, marcando el 571-272-3350. Las solicitudes de corrección se pueden enviar a: U.S. Patent and Trademark Office, Mail Stop: Assignment Services Branch, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313.

Fecha de Registro: 08/29/2012

Rollo/Cuadro: 028867/0931
Número de páginas: 3

Resumen: Cesión de interés del cedente (véase documento para detalles)
Número de Expediente de Abogado: 36367-724.101

Cedente:
CAMPBELL, DAVID

Fecha Del Documento: 08/24/2012

Cedente:
DURON, SERGIO G.

Fecha Del Documento: 08/24/2012

Cesionario:
AFRAXIS, INC.
11099 North Torrey Pines Road
Suite 290
La Jolla, California 92037

Número de solicitud: 61555902
Número de patente:

Fecha de presentación: 11/04/2011
Fecha de expedición:

Título: INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE PROLIFERACIÓN CELULAR

SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIONES
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESION DE PATENTE	Número de expediente 36367-724.602

Considerando que los suscritos:

1. Campbell, David
13318 Seagrove Street
San Diego, California 92130, US

2. Durón, Sergio G.
1605 Neale Street
San Diego, California 92103, US

(en adelante referidos como "Inventores"), hemos inventados ciertas mejoras nuevas y útiles en

INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE PROLIFERACIÓN CELULAR

☐ para la cual se ejecutó una solicitud para patente de Estados Unidos en esta misma fecha;
☒ para la cual se presentó una solicitud No. 61/555,902 el 04 de noviembre de 2011 en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos
☐ para la cual se presentó una solicitud No. _____ el _____en la Oficina Receptora de los Estados Unidos del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes;
☐ para la cual se presentó una solicitud No. _____ el _____ en la Oficina de Patentes de _____; y/o
☐ para la cual se presentó una solicitud bajo la cual se expidió una Patente el _____, como Patentes de Estados Unidos No. _____ (en adelante referida como "Solicitud").

CONSIDERANDO QUE AFRAXIS, INC., una compañía del Estado de Delaware, con oficina principal de negocios en 11099 North Torrey Pines Road, Suite 290, La Jolla, CA 92037, US, (en adelante referido como "Cesionario") desea adquirir el derecho, título e interés total en y para dicha Solicitud y las invenciones divulgadas en la misma, y en y para todas las modalidades de las invenciones hasta ahora concebidas, hechas o descubiertas, ya sea en conjunto o individualmente, por dichos inventores (en adelante referidas colectivamente como "Invenciones"), y en y para cualquier y todas las patentes, certificados de inventor y otras formas de protección (en adelante referidas como "Patentes") otorgadas sobre esta en los Estados Unidos, países extranjeros, o bajo cualquier convención internacional, acuerdo, protocolo o tratado.

AHORA POR LO TANTO, en razón de una consideración buena y valiosa reconocida por dichos Inventores de haberse recibido en forma total de parte del Cesionario:

1. Dichos Inventores por la presente venden, ceden, transfieren y traspasan a dicho Cesionario el derecho, título e interés total (a) en y para dichas Invenciones y Solicitudes, incluido el derecho para reivindicar prioridad para dichas Invenciones y Solicitudes; (b) en y para todos los derechos para todos los Estados Unidos y solicitudes de patentes que no correspondan con Estados Unidos y Patentes, incluidos aquellos presentados bajo el Convenio de Paris para la Protección de la Propiedad Industrial, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes o de lo contrario; (c) en y para cualquier y para todas las solicitudes presentadas en cualquier y todas las Patentes otorgadas sobre dichas invenciones en los Estados Unidos, en cualquier país extranjero o bajo cualquier convención internacional, acuerdo, protocolo o tratado, incluida cada una y todas las solicitudes presentadas en cualquier y todas las patentes otorgadas sobre cualquier solicitud que sea divisional, sustitución, continuación, o continuación en parte de cualquiera de dichas Solicitudes; y (d) en y para cada y todas las reexpediciones, reexaminaciones o extensiones de cualquiera de dichas Patentes.

2. Dichos inventores por la presente se comprometen y acuerdan cooperar con dicho Cesionario para permitir que dicho Cesionario disfrute hasta el alcance más completo el derecho, título e interés en la presente traspasado en los Estados Unidos, países extranjeros, o bajo cualquier convención internacional, acuerdo, protocolo o tratado. Dicha cooperación por parte de dichos Inventores incluirán la producción oportuna de hechos pertinentes y documentos, rendición de testimonio, ejecución de peticiones, juramentos, descripciones, declaraciones y demás documentos, y otra asistencia todas hasta el alcance considerado necesario o deseable por parte de dicho Cesionario para perfeccionar en dicho Cesionario el derecho, título e interés traspasado en la presente; (b) para tramitar cualquier solicitud que cubra dichas invenciones; (c) para presentar y tramitar sustituciones, divisionales, continuaciones o solicitudes adicionales que cubran dichas invenciones; (d) para presentar y tramitar solicitudes para reexpedición de cualquier Patente; (e) para interferencia u otros procedimientos prioritarios que involucren dichas Invenciones; y (f) para procedimientos legales que involucren dichas invenciones y cualquier solicitud para las mismas y cualquier Patente otorgada sobre la misma, incluido sin limitación reexpediciones y reexaminaciones, procedimientos de oposición, cancelación, disputa de prioridad, dominio público, infracciones y acciones legales; siempre y cuando, sin embargo, que los gastos incurridos por dichos Inventores en la consecución de dicha cooperación sea pagada por parte de dicho Cesionario.

3. Los términos y cláusulas de esta cesión redundarán en beneficio de dicho Cesionario, sus sucesores, designados y demás representantes legales, y será vinculante bajo dicho Inventor, sus respectivos herederos, representantes legales y designados.

4. Dichos Inventores por la presente garantizan que no han entrado ni entrarán en ninguna cesión, contrato o acuerdo en conflicto con la presente.

5. Dichos Inventores por la presente solicitan que cualquier patente que se expida en los Estados Unidos, países extranjeros, o bajo cualquier convención internacional, acuerdo, protocolo o tratado, sea expedida a nombre de del Cesionario, o sus sucesores y designados, para el uso único de dicho Cesionario sus sucesores, representantes legales y designados.

6. Este instrumento se interpretará y analizará de conformidad con las leyes del Estados de California, sin tener en cuenta principios de derecho. Si se encuentra que cualquier cláusula de este instrumento es ilegal o inejecutable, las demás cláusulas permanecerán efectivas y vigentes hasta el mayor alcance permitido por la ley. Este instrumento puede ser ejecutado en contrapartes, cada una de las cuales se considera un original, pero todas en conjunto constituyen uno y el mismo acuerdo.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dichos Inventores hemos ejecutado y entregado este instrumento a dicho Cesionario en las fechas anotadas abajo:

Fecha: 12/01/11 _____(firma)_____
David Campbell

Estado de California
Condado de San Diego

Este 01 de diciembre de 2011 ante mí Francis Marie Senchak (Nombre/Cargo de notario) compareció personalmente David Campbell (Nombre del firmante) quien me comprobó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe al presente instrumento y reconoció que ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o entidad a nombre de la cual la persona actuó, ejecutó el instrumento.

Yo certifico bajo la PENA DE PERJURIO, bajo las leyes del estado de California, que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

TESTIGOS mi firma y sello oficial.
Firma: _____(firma)_____

Hay un sello que dice:
FRANCES MARIE SENCHAK
Comisión No. 1908416
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 16 de octubre de 2014

Fecha: 12/01/11 _____(firma)_____
Segio G. Durón

Estado de California
Condado de San Diego

Este 01 de diciembre de 2011 ante mí Francis Marie Senchak (Nombre/Cargo de notario) compareció personalmente Segio G. Durón (Nombre del firmante) quien me comprobó sobre la base de evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre se suscribe al presente instrumento y reconoció que ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que mediante su firma en el instrumento la persona, o entidad a nombre de la cual la persona actuó, ejecutó el instrumento.

Yo certifico bajo la PENA DE PERJURIO, bajo las leyes del estado de California, que el anterior párrafo es verdadero y correcto.

TESTIGOS mi firma y sello oficial.
Firma: _____(firma)_____

Hay un sello que dice:
FRANCES MARIE SENCHAK
Comisión No. 1908416
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi comisión vence el 16 de octubre de 2014

RECIBIDO Y ACORDADO POR PARTE DEL CESIONARIO

Fecha: 12/112011
AFRAXIS, INC.

Por parte de: _____(firma)_____
Nombre: Jay Lichter
Cargo: Gerente Ejecutivo