SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-119699- -00000-0000
Fecha: 2014-06-04 11:01:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

SUPERINTENDENCIA DE IND.

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DEL X FRÁGIL

54. **TITULO** _____

_____

_____

_____

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** AFRAXIS HOLDINGS, INC. y ET AL.

DOMICILIO *LA JOLLA, CA. y BETHESDA, MD, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA*

74. **APODERADO** JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-119699- -00000-0000

Fecha: 2014-06-04 11:01:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

l adhesivo de radicación

AS. 128.064

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/US2012/063426	**Fecha**	02.11.2012
Publicación Internacional No.	WO 2013/067434	**Fecha**	10.05.2013

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

INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL X FRÁGIL

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. MCKEW	John, C.	US
2. HUANG	Wenwei	US
3. CAMPBELL	David	US
4. DURON	Sergio, G.	US
5. BEHNKE	Mark	US
6. SHEN	Min	US

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. US	MD	Boyds	16611 Sugarland Rd., 20841
2. US	MD	Rockville	317 Oak Knoll Ter., 20850
3. US	CA	San Diego	13318 Seagrove Street, 92130
4. US	CA	San Diego	1605 Neale Street, 92103
5. US	MD	Poolesville	20300 Whites Ferry Rd., 20837
6. US	MD	Boyds	14301 Gate Dancer Ln., 20841

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. 14-24577, 14-10256, 14-7718, 14-7689	Fecha: 28.05.2014

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: 1-346
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 42
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 373-395
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.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4 (71) SOLICITANTE (S)

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. **THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES** 3. 4.			

5 DATOS DEL SOLICITANTE

PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. US 3. 4.	MD	Bethesda	Office of Technology Transfer, National Institutes of Health, 6011 Executive Boulevard, Suite 325, MSC 7660, 20892-7660

TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
2. 3. 4.			US

6 (72) INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
7. 8. 9.		

7 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
7. 8. 9.			

9 (30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD

PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4. 5. 6. 7. 8. 9. 10.			

4

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058883

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. 14-119699- -00000-0000

Fecha: 2014-06-04 11:01:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

5

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058885

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
32	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	992.000.00
				$992.000.00

SON: **NOVECIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-119699- -00000-0000

Fecha: 2014-06-04 11:01:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

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	14-119699	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 5 Archivos, 5. en formato pdf, los cuales fueron procesados.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-119699- -00000-0000
Fecha: 2014-06-04 11:01:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 39 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 ☐

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

NOVEMBER 14, 2012

PTAS

MICHAEL J. HOSTETLER, PH.D., ESQ.
650 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304

502125643

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: 11/12/2012

REEL/FRAME: 029281/0987
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 36367-724.602

ASSIGNOR:
CAMPBELL, DAVID

DOC DATE: 11/12/2012

ASSIGNOR:
DURON, SERGIO G.

DOC DATE: 11/12/2012

ASSIGNEE:
AFRAXIS, INC.
11099 NORTH TORREY PINES ROAD
SUITE 290
LA JOLLA, CALIFORNIA 92037

APPLICATION NUMBER:
PATENT NUMBER:
PCT NUMBER: US1263426
TITLE:

FILING DATE:
ISSUE DATE:

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT	Docket Number 36367-724.602

WHEREAS, the undersigned:

1. CAMPBELL, David
13318 Seagrove Street
San Diego, California 92130, USA

2. DURÓN, Sergio G.
1605 Neale Street
San Diego, California 92103, USA

(hereinafter "Inventor(s))," have invented certain new and useful improvements in

PAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF FRAGILE X SYNDROME

☐ for which a United States patent application is executed on even date herewith;
☐ for which Application No. _____was filed on _____ in the United States Patent Office;
☒ for which Application No. PCT/US2012/063426 was filed on November 2, 2012, 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 North Torrey Pines Road, Suite 290, La Jolla, California 92037, USA, (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

PATENT ASSIGNMENT	Docket Number 36367-724.602

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.

IN WITNESS WHEREOF, said Inventor(s) have executed and delivered this instrument to said Assignee as of the dates written below:

Date: x 11/12/2012 x_____
David CAMPBELL

Date: x 11/12/2012 x_____
Sergio G. DURÓN

RECEIVED AND AGREED TO BY ASSIGNEE:

Date: x 11-12-2012

By: x_____
Name: Jay Lichter
Title: Chief Executive Officer

AFRAXIS, INC.

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

502041407

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: 028867/0870
NUMBER OF PAGES: 5

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 36367-724.101

ASSIGNOR:
BEHNKE, MARK — DOC DATE: 08/27/2012

ASSIGNOR:
HUANG, WENWEI — DOC DATE: 08/27/2012

ASSIGNOR:
MCKEW, JOHN C. — DOC DATE: 08/27/2012

ASSIGNOR:
SHEN, MIN — DOC DATE: 08/27/2012

ASSIGNEE:
THE UNITED STATES OF AMERICA, AS
REPRESENTED BY THE SECRETARY,
DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN
SERVICES
6011 EXECUTIVE BOULEVARD, SUITE 325,
MSC 7660
OFFICE OF TECHNOLOGY TRANSFER,
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
BETHESDA, MARYLAND 20892-7660

APPLICATION NUMBER: 61555902 FILING DATE: 11/04/2011
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: PAK INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CNS DISORDERS AND CANCER

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT

WHEREAS, we, Mark BEHNKE; Wenwei HUANG; John C. MCKEW; Min SHEN, employees of the National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS), a component of the United States Department of Health and Human Services having an address at the Office of Technology Transfer, National Institutes of Health, 6011 Executive Boulevard, Suite 325, MSC 7660, Bethesda, MD 20892-7660, [hereinafter **The Inventors**], have made certain inventions as described and claimed in the U.S. Patent Application having United States Serial Number 61/555,902, filed November 4, 2011, and which is entitled "Pak Inhibitors for the Treatment of CNS Disorders and Cancer" ("U.S. Application") and;

WHEREAS, we are the applicants named in the above-identified U.S. Application; and

WHEREAS, the inventions were created in the performance of a Cooperative Research and Development Agreement with the National Institutes of Health, an Agency of the Department of Health and Human Services; and

WHEREAS, the Government of the United States has certain rights in this Invention; and

WHEREAS, the inventions described and claimed therein were made under conditions such as to entitle **THE UNITED STATES OF AMERICA, as represented by the Secretary, Department of Health and Human Services** [hereinafter **THE GOVERNMENT**] under Executive Order 10096 and its amendments, 35 USC §§200-201, §§206-207, and §210 and 37 CFR Part 501 to the entire right, title, and interest in such inventions; and

WHEREAS, THE GOVERNMENT is desirous of acquiring all domestic and foreign right, title, and interest in the inventions described and claimed in the U.S. Application; and

NOW, THEREFORE, having the legal obligation to assign our right, title and interest in the inventions described and claimed in the above-identified patent application to **THE GOVERNMENT**, having a place of business at the Office of Technology Transfer, National Institutes of Health, 6011 Executive Boulevard, Suite 325, MSC 7660, Bethesda, MD 20892-7660 and for consideration, the receipt and sufficiency of which are hereby acknowledged, we hereby assign and transfer to **THE GOVERNMENT**:

the entire right, title, and interest in and to any and all inventions described and claimed in said U.S. Application and any and all Letters Patent which may be granted thereon, and any and all continuations, divisions, reissues or extensions thereof; and

all rights to claim priority on the basis of said U.S. Application including but not limited to applications filed through the provisions of the Patent Cooperation Treaty ("PCT Applications"); and

all applications for Letters Patent that may be filed for any and all inventions described and claimed in said U.S. Application that may be filed in any foreign country and all Letters Patents that may be granted thereon in any foreign country and all extensions, renewals, and reissues thereof; and

any and all such Letters Patents as may be granted in the United States or any foreign country to be held by **THE GOVERNMENT** to the end of the term for which the same would have been held by the inventors had this assignment not been made.

We further agree to make, execute, and deliver to **THE GOVERNMENT**, upon request, any and all papers, documents, affidavits, or other instruments that may be necessary in the prosecution of any application or applications for improvements or reissues of Letters Patent, and to assist **THE GOVERNMENT** in every way as may be requested in protecting said invention. **THE GOVERNMENT** promises to pay any reasonable expenses incurred by **The Inventors** in making, executing and delivering of such papers to **THE GOVERNMENT**.

IN WITNESS WHEREOF we subscribe our hands and seals on the dates shown below:

Inventor 1:

8/27/2012
Date

Mark BEHNKE, 20300 Whites Ferry Rd., Poolesville, MD 20837

CATHERINE ANN ANZICK
Notary Public-Maryland
Montgomery County
My Commission Expires
July 06, 2014

County of _____ Ss:

State of _____

Subscribed and sworn to before me this 27 day of August, 2012.

[SEAL]

Notary Public for Maryland

My Commission Expires: 7-6-14

Inventor 2:

08-27-2012
Date

Wenwei HUANG, 317 Oak Knoll Ter., Rockville, MD 20850

CATHERINE ANN ANZICK
Notary Public-Maryland
Montgomery County
My Commission Expires
July 06, 2014

County of _____ Ss:

State of _____

Subscribed and sworn to before me this 27 day of August, 2012

[SEAL]

Notary Public for _____

My Commission Expires: 7-6-14

Inventor 3:

8/27/12 — John C. MCKEW
Date — John C. MCKEW, 16611 Sugarland Rd., Boyds, MD 20841

CATHERINE ANN ANZICK
Notary Public-Maryland
Montgomery County
My Commission Expires
July 06, 2014

County of
State of

Subscribed and sworn to before me this 27th day of August, 2012

[SEAL]

Notary Public for Maryland

My Commission Expires: 7.6.14

Inventor 4:

8/27/2012 — Min SHEN
Date — Min SHEN, 14301 Gate Dancer Ln., Boyds, MD 20841

CATHERINE ANN ANZICK
Notary Public-Maryland
Montgomery County
My Commission Expires
July 06, 2014

County of
State of

Subscribed and sworn to before me this 27 day of August, 2012

[SEAL]

Notary Public for Maryland

My Commission Expires: 7.6.14

INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL X FRÁGIL

DECLARACIÓN DE INTERÉS GUBERNAMENTAL

La presente invención se creó durante la realización de un Acuerdo de Desarrollo e Investigación Cooperativa con el Instituto Nacional de Salud, una Agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos. El gobierno de los Estados Unidos tiene determinados derechos con respecto a la presente invención.

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 la medida en que se proporciona en la presente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El síndrome del X Frágil (SXF, por sus siglas en inglés) es un síndrome genético que es la causa de único gen más común y conocida de autismo y la causa más comúnmente heredada de

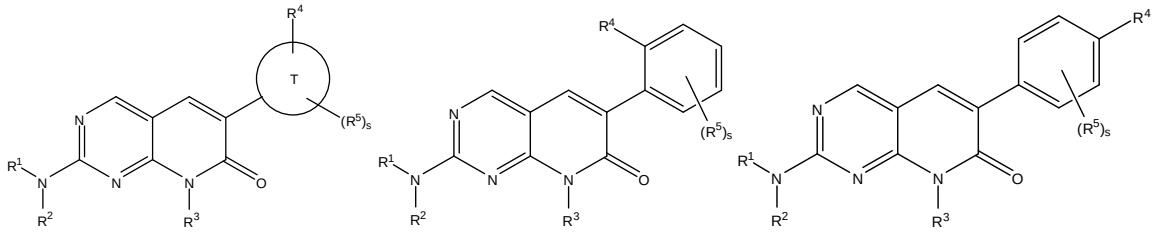
retraso mental en los varones. Tiene como resultado un espectro de discapacidades intelectuales que van de moderadas a graves, así como características físicas tales como la cara alargada, orejas grandes o prominentes y testículos grandes (macroorquidismo), y características de comportamiento tales como movimientos estereotípicos (por ejemplo, agitación de las manos) y ansiedad social.

El síndrome del X frágil está asociado con la expansión de la repetición del trinucleótido CGG que afecta el gen 1 de retraso mental por X frágil (FMR1, por sus siglas en inglés) del cromosoma X, que tiene como resultado la imposibilidad de expresar la proteína del retraso mental por X Frágil (FMRP, por sus siglas en inglés), que se necesita para un desarrollo neuronal normal. Dependiendo del largo de la repetición CGG, se puede clasificar un alelo como normal (no afectado por el síndrome), como una premutación (en riesgo de trastornos asociados al X frágil), o como una mutación completa (generalmente afectada por el síndrome). Un diagnóstico definitivo del síndrome del X frágil se logra mediante pruebas genéticas para determinar la cantidad de repeticiones CGG. También se pueden llevar a cabo pruebas en portadores de premutaciones para permitir la asesoría genética.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En la presente se describen compuestos, composiciones y métodos para tratar a un individuo que padece el síndrome del X frágil (SXF), 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 o PAK4, tal como se describe en la presente. Se ha demostrado que la activación de PAK juega un papel principal en la morfogénesis de la espina. En algunos casos, la atenuación de la actividad de PAK reduce, previene o revierte los defectos en la morfogénesis de la espina. 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 tratar defectos en la morfogénesis de la espina en individuos que padecen una afección en la que la morfología, densidad y/o función de la espina dendrítica es anormal, incluyendo de modo no taxativo la densidad de la espina, el tamaño de la espina, la forma de la espina, la plasticidad de la espina, la motilidad de la espina, o la plasticidad de la espina anormales que lleva a mejoras en la función sináptica, de cognición y/o de comportamiento.

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 –OH, -OMe, -SH, -SMe o halógeno;

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

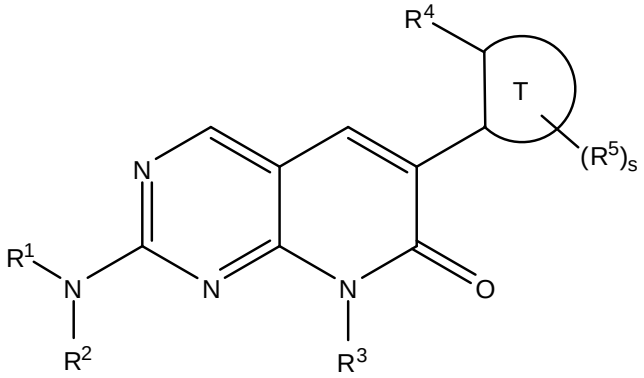
sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido;

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.

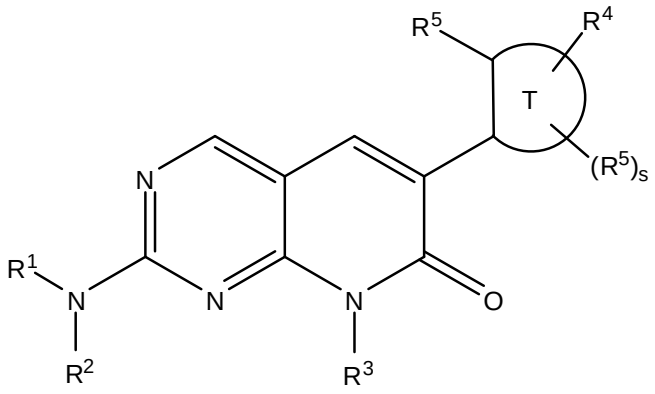
En algunas modalidades hay un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I.

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.

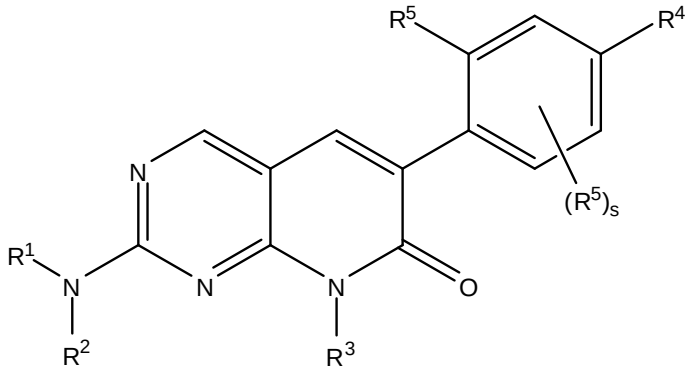
En alguna modalidad, es un compuesto de Fórmula I done el anillo T es arilo. En una modalidad mejorada, arilo es fenilo. En otra modalidad mejorada, arilo es naftaleno.

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.

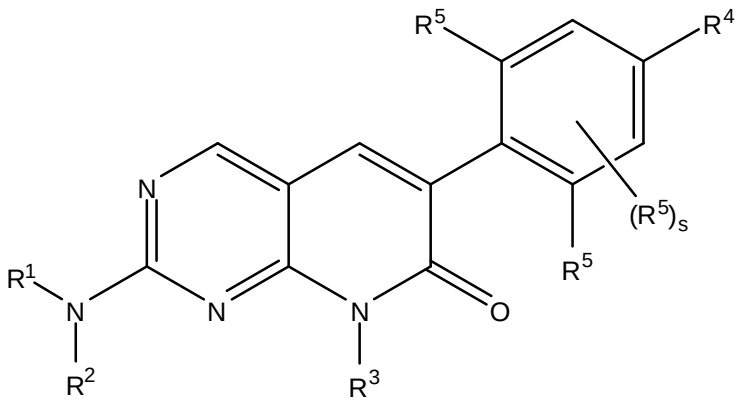
En una modalidad mejorada, el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III tiene la estructura de la Fórmula IIIa:



Fórmula IIIa

donde s es 0-3.

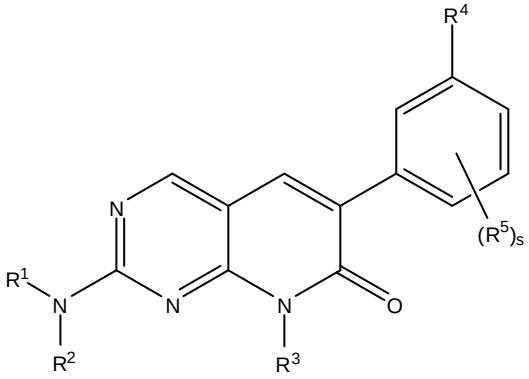
En otra modalidad mejorada, el compuesto que tiene la estructura de la Fórmula III tiene la estructura de la Fórmula IIIb:



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 se sustituye con –OH, -OMe, -SH, -SMe o halógeno;

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,

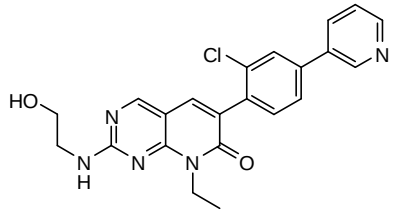
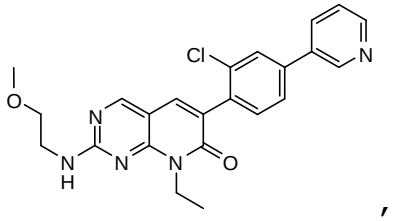
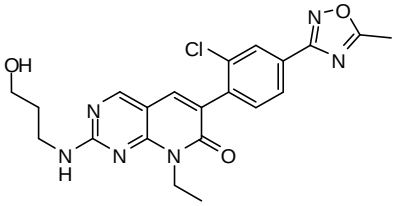
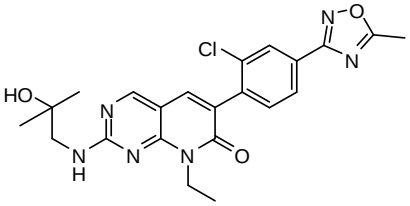
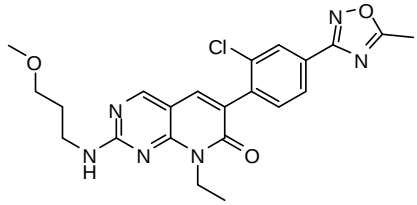
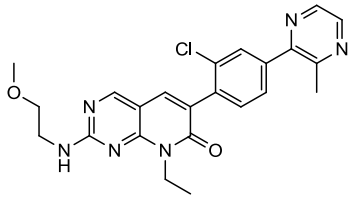
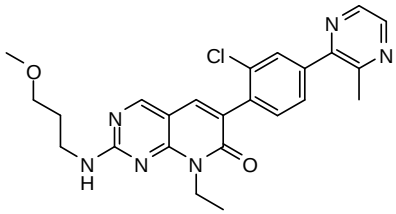
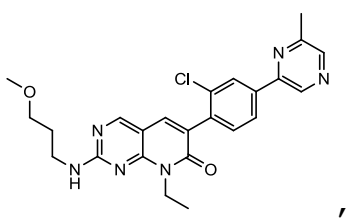
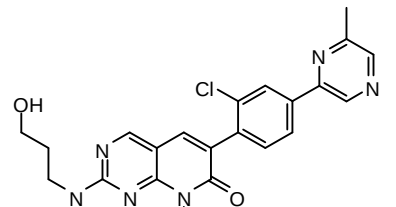
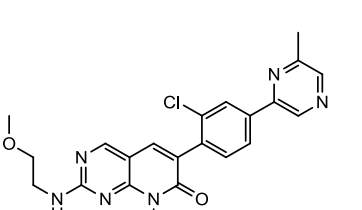
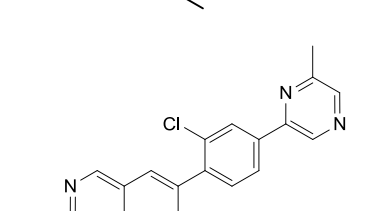
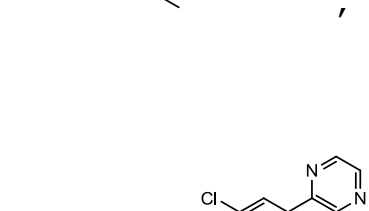
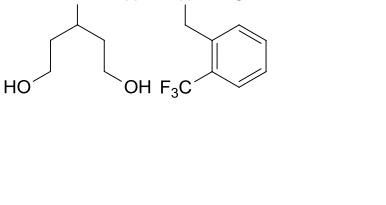
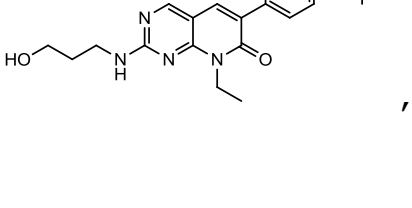
oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo o imidazopiridinilo.

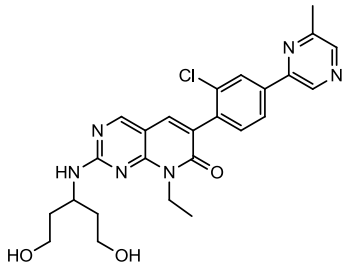
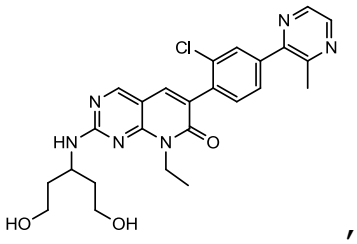
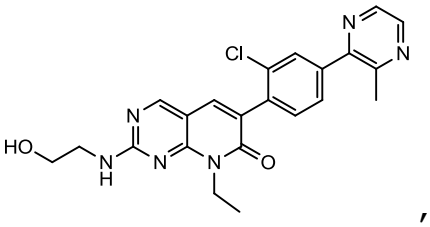
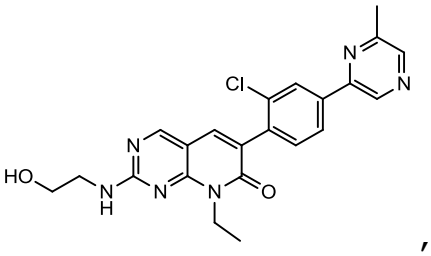
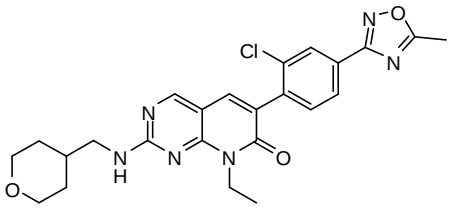
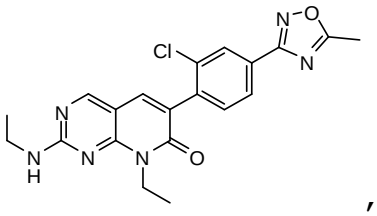
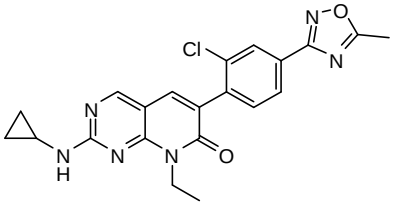
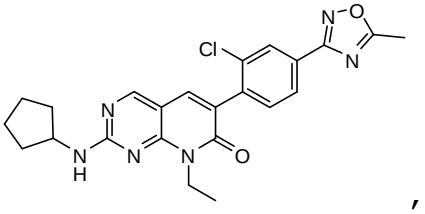
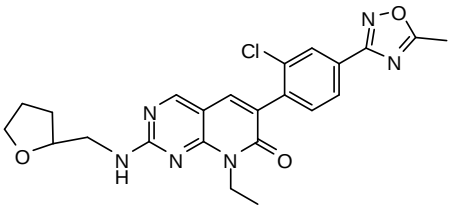
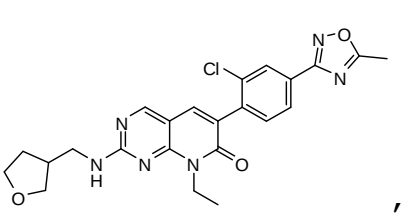
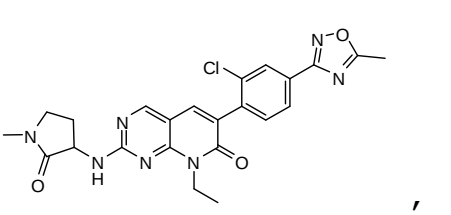
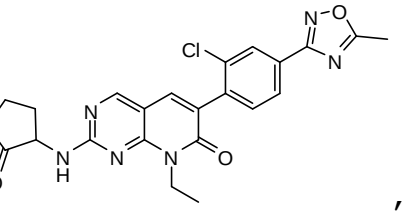
En algunas modalidades, R^3 en la Fórmula I-IV es un arilalquilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

En algunas modalidades, R^2 en la Fórmula I-IV es alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi o alquilo C_1-C_4 sustituido con metoxi. En algunas modalidades, R^2 en la Fórmula I-IV es $-CH(CH_2CH_2OH)_2$.

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.

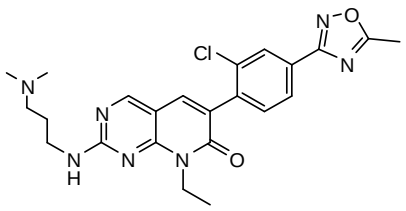
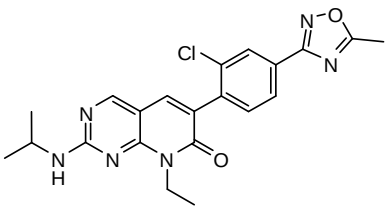
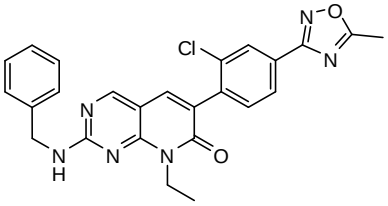
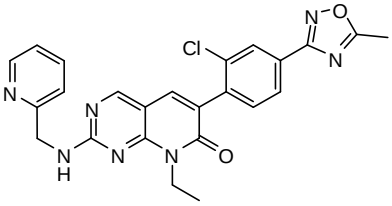
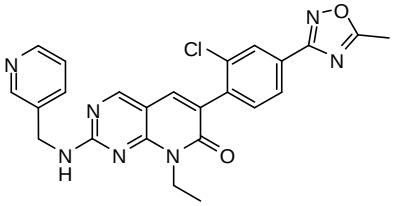
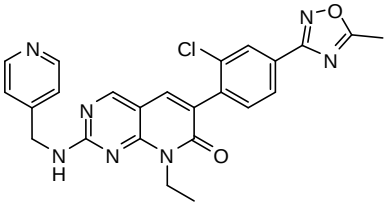
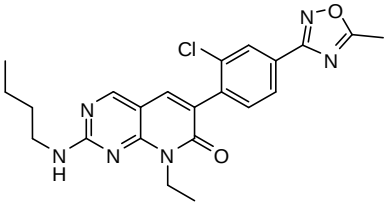
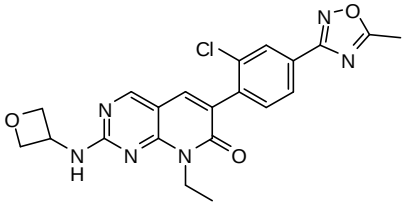
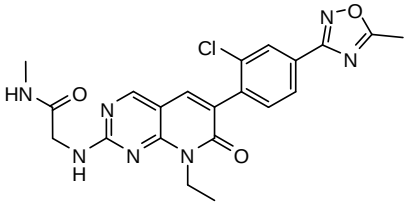
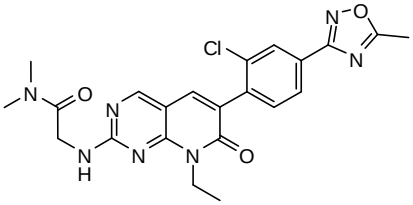
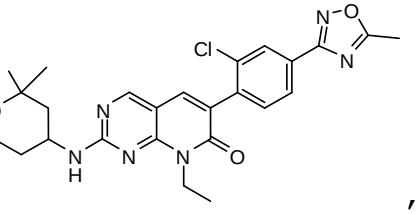
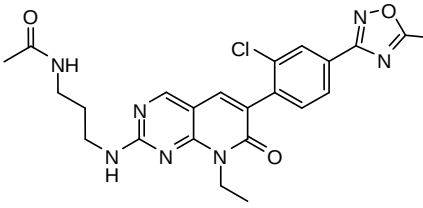
En otro aspecto, es un compuesto que se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

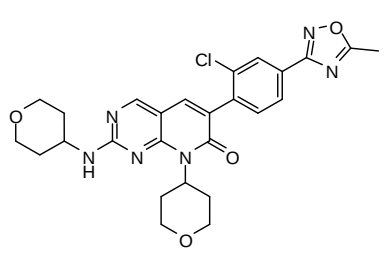
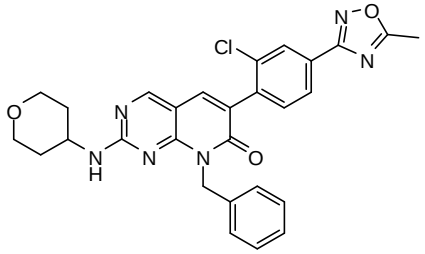
,

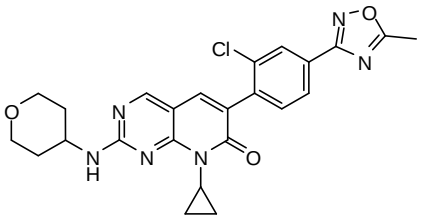
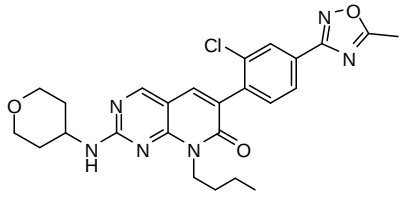
,

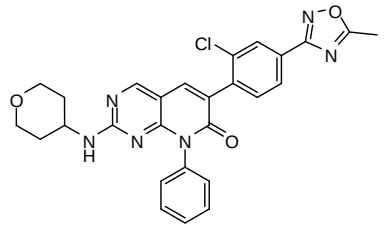
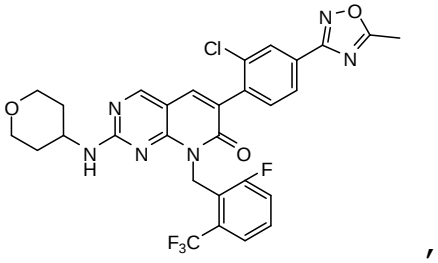

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

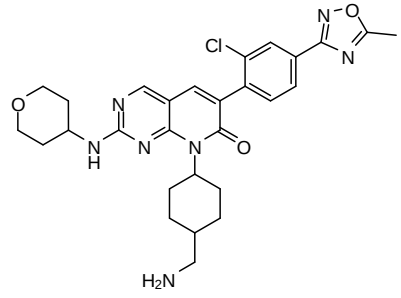
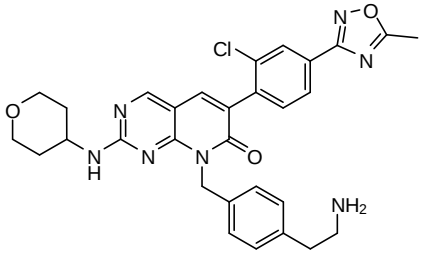
,

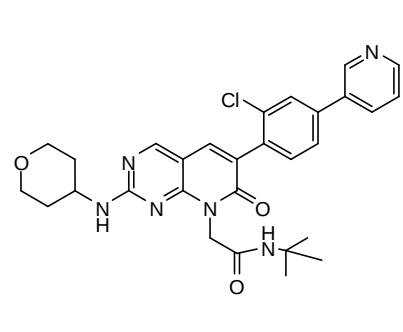
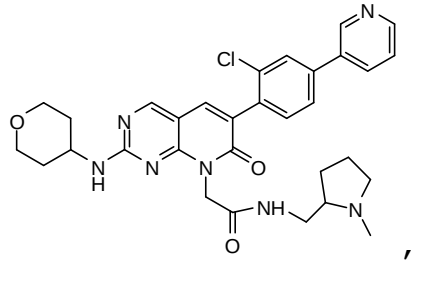
,


,

,


,

,

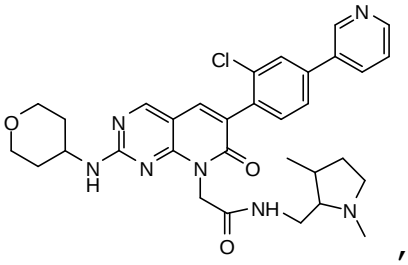
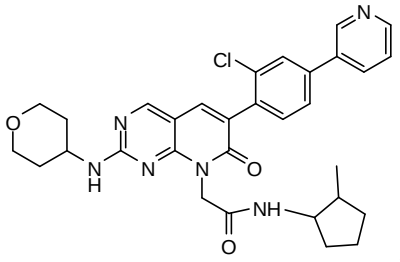

,

,

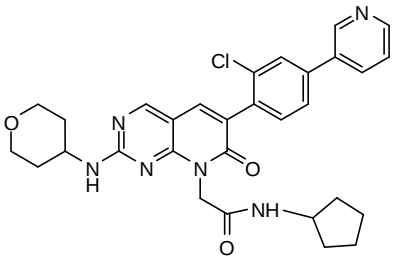
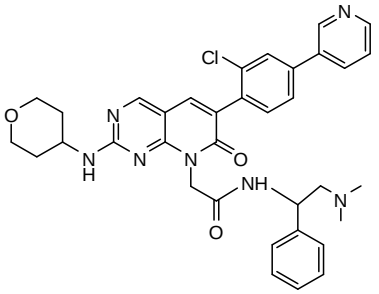

,

,

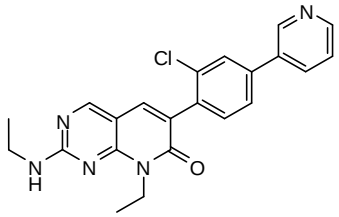
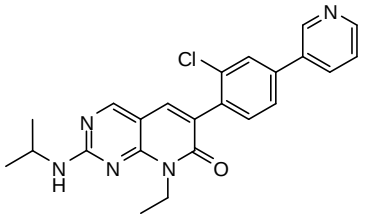

,

,

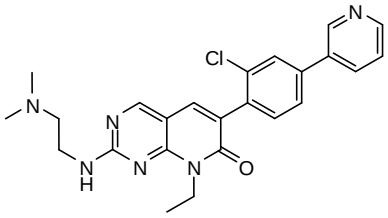
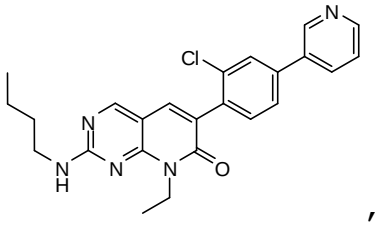
,

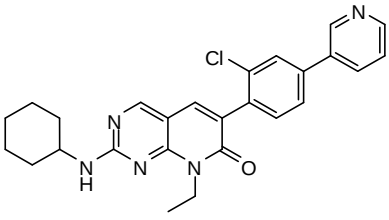
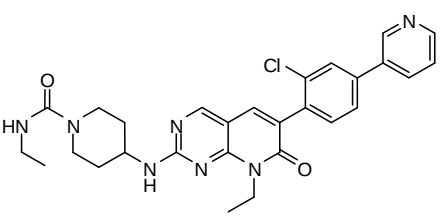
,


,

,


,

,

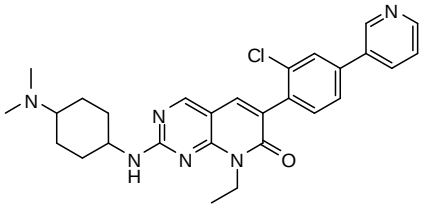
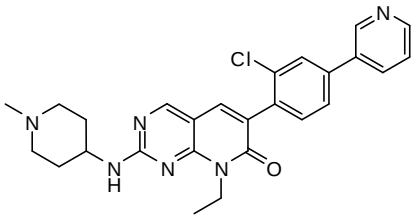

,


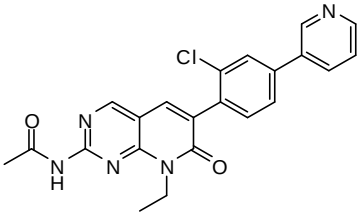
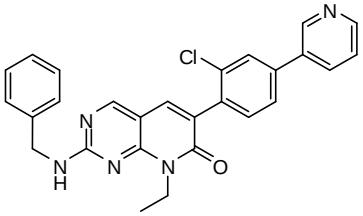

,

,

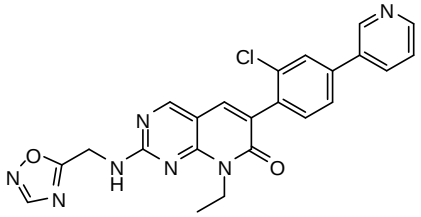
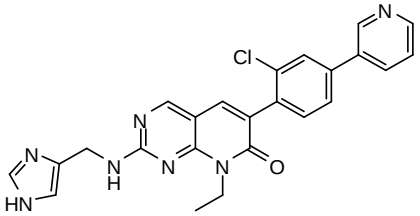

,

,

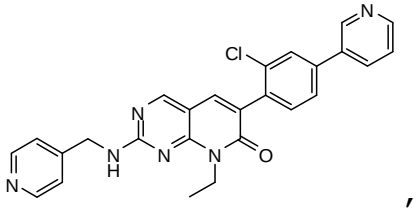
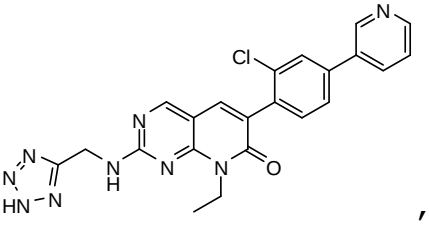
,

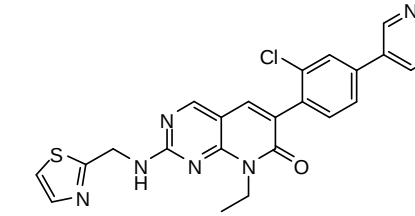
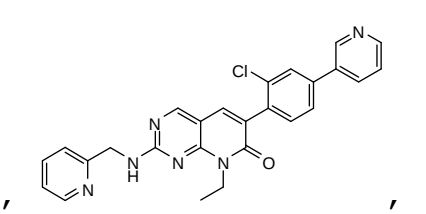
,

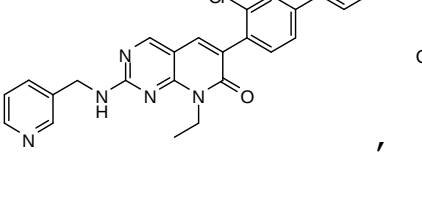
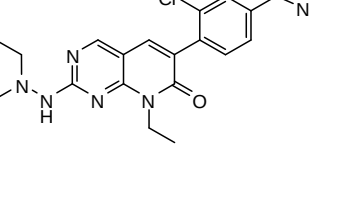

,

,


,

,


,

,

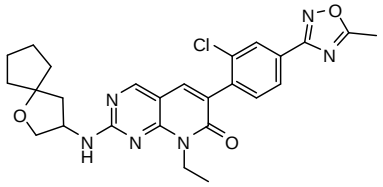
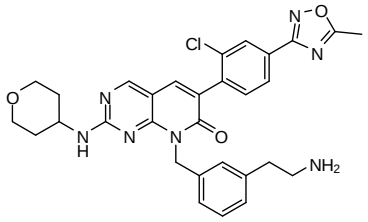

,

,

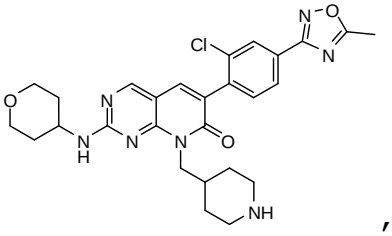
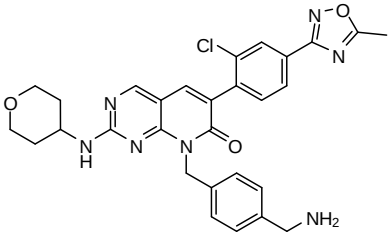

,

,

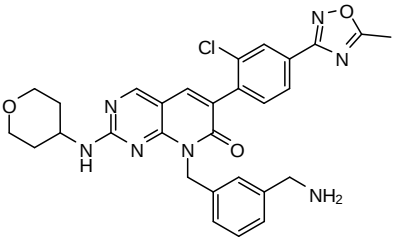
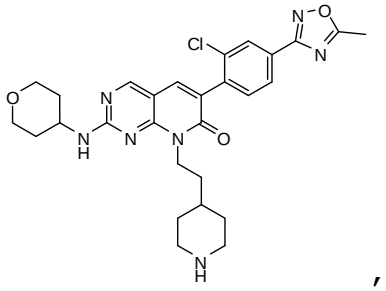

,

,

,

,

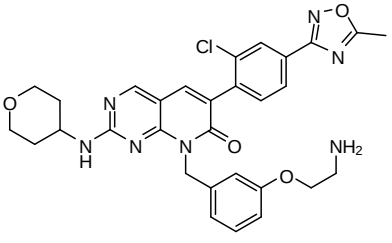
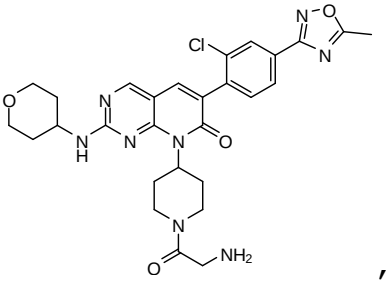

,

,

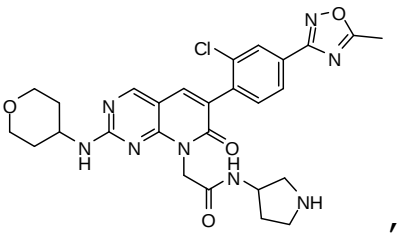
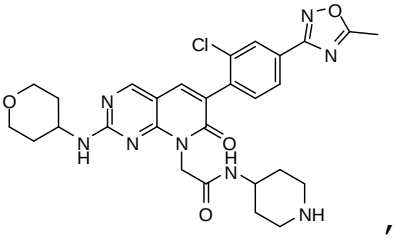

,

,


,

,

,

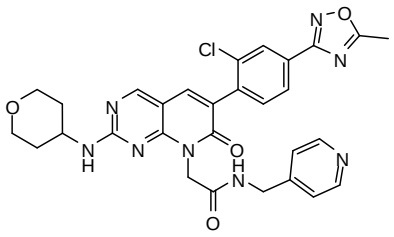
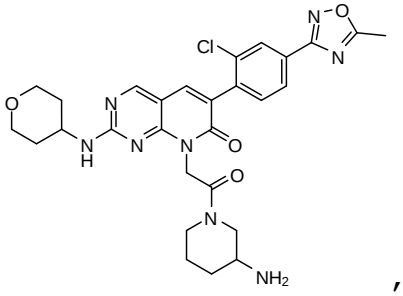
,

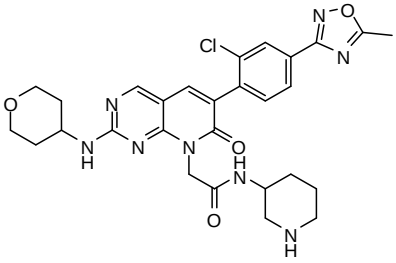
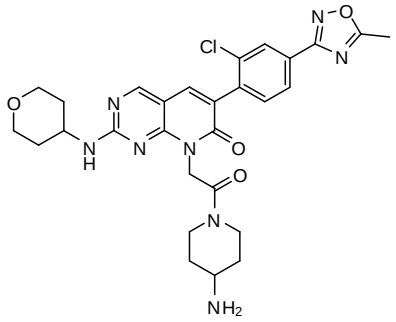

,

,

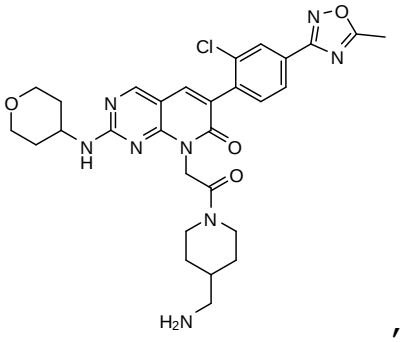
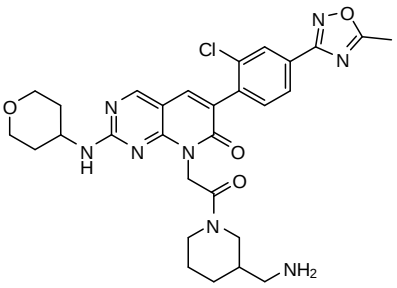

,

,

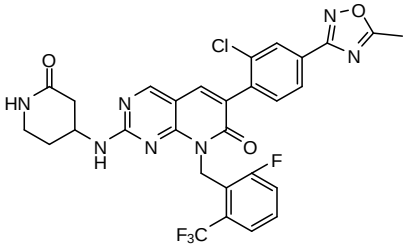
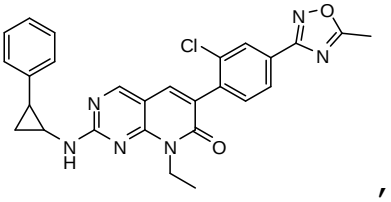
,

,


,

,

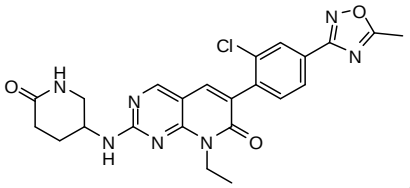
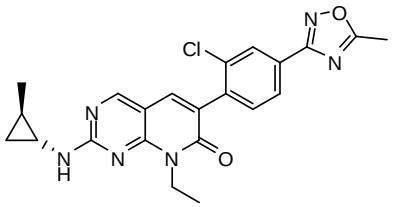

,

,

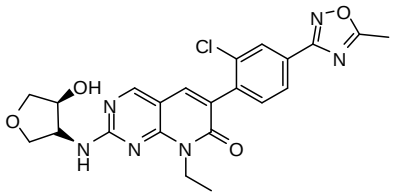
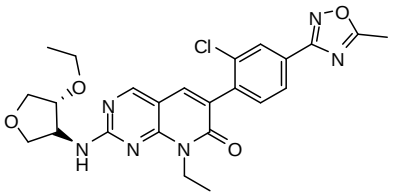

,

,

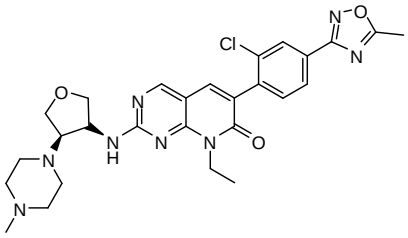
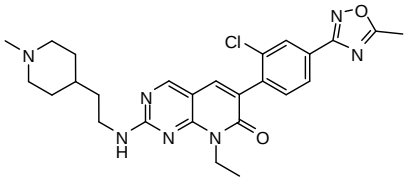

,

,

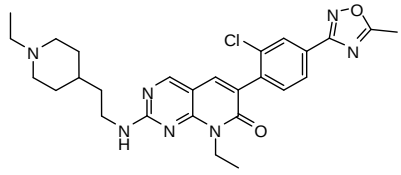
,

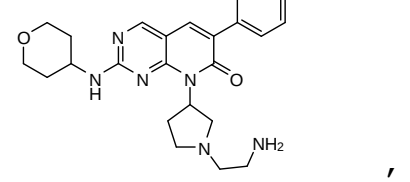
,


,

,


,

,


,

,


,

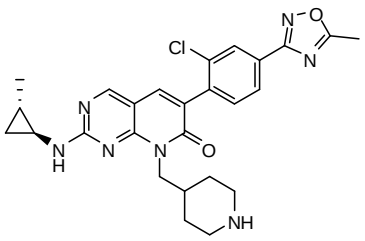
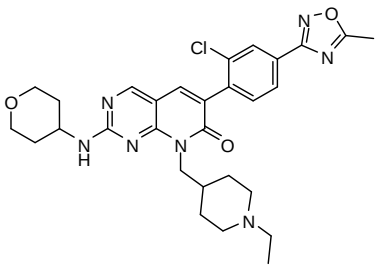

,

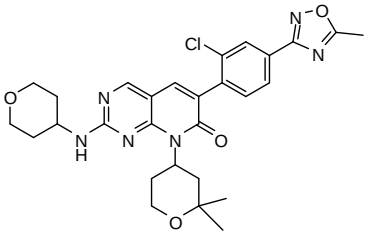
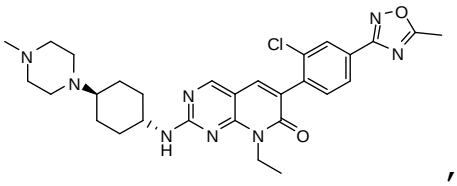
,

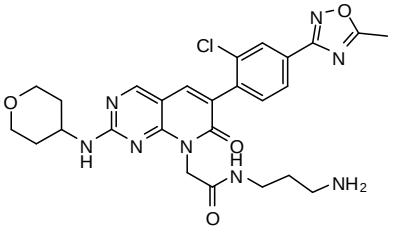
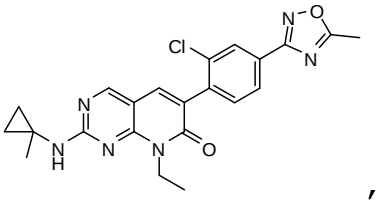
,

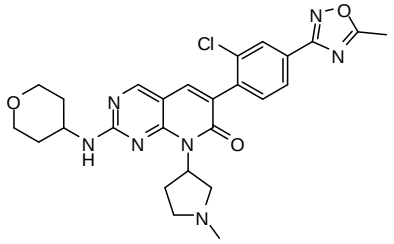
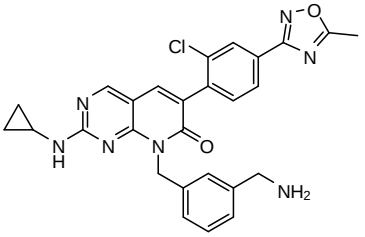
,

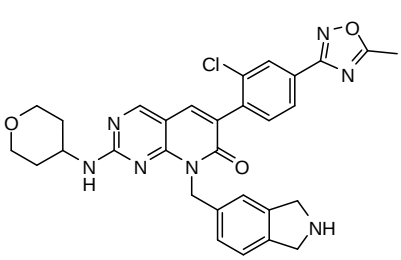
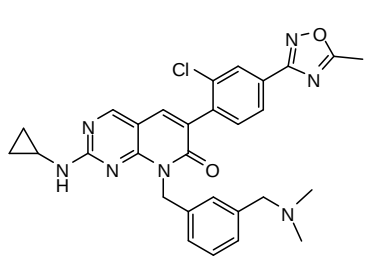
,

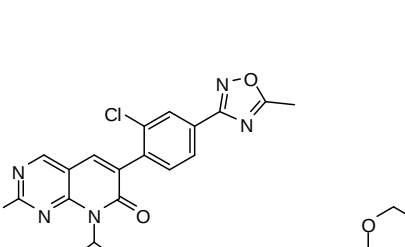
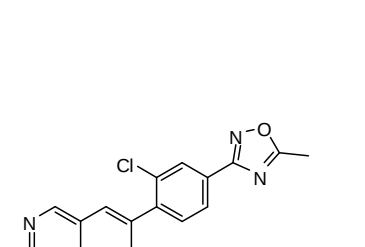

,

,

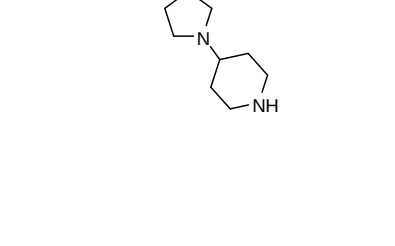
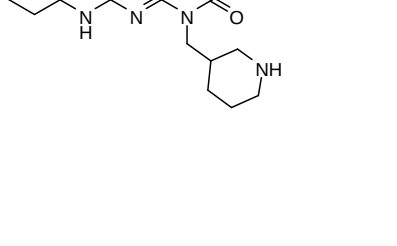

,

,


,

,


,

,


,

,

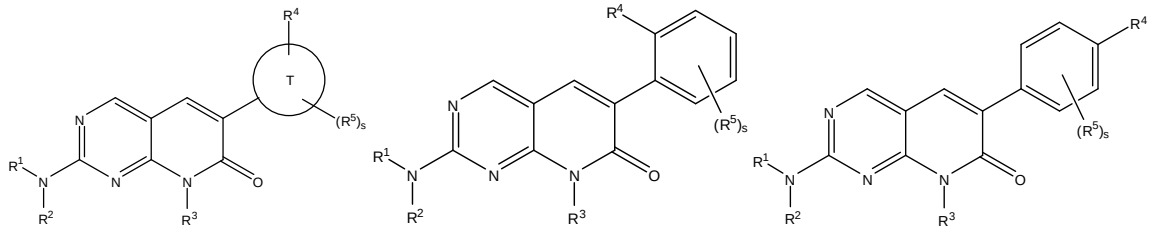

,

,


y

;

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 el síndrome del X frágil, donde el método comprende administrarle a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la estructura de Fórmula A, Fórmula B o Fórmula C o una sal o N óxido farmacéuticamente aceptable de este.



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, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula A-C normaliza total o parcialmente la plasticidad sináptica anormal asociada con el síndrome del X frágil. En algunas modalidades, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula A-C normaliza total o parcialmente la depresión a largo plazo (DLP) anormal asociada con el síndrome del X frágil. En algunas modalidades, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula A-C normaliza total o parcialmente la potenciación a largo plazo (PLP) anómala asociada con el síndrome del X frágil.

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 métodos para el tratamiento del síndrome del X frágil mediante la administración de inhibidores de determinadas cinasas activadas por p21 a individuos que lo necesiten. Tales inhibidores de cinasa son inhibidores de una o más cinasas PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5

o PAK6. En determinadas modalidades, al individuo se le ha diagnosticado o se sospecha que padece el síndrome del X frágil. En algunos casos, en la presente se proporcionan métodos para tratar el síndrome del X frágil caracterizado por la morfología de la espina dendrítica y/o la densidad de la espina y/o la longitud de la espina y/o el grosor de la espina anormales que comprende inhibir la actividad de PAK mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de PAK a un individuo al que se le ha diagnosticado o del que se sospecha que padece del síndrome del X frágil.

Algunos trastornos del SNC se caracterizan por la morfología de la espina dendrítica, tamaño de la espina, plasticidad de la espina y/o densidad de la espina anormales tal como se describe en una cantidad de estudios referidos en la presente. La actividad de la cinasas PAK se ha implicado en la morfogénesis, maduración y mantenimiento de la espina. Ver, por ejemplo, Kreis *et ál* (2007), *J Biol Chem*, 282(29):21497-21506; Hayashi *et ál* (2007), *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 104(27):11489-11494, Hayashi *et ál* (2004), *Neuron*, 42(5):773-787; Penzes *et ál* (2003), *Neuron*, 37:263-274. En algunas modalidades, la inhibición total o parcial de una o

más PAK normaliza la morfología de la espina dendrítica anómala y/o la función sináptica.

En algunos casos, el síndrome del X frágil está asociado a la morfología de la espina dendrítica anormal, al tamaño de la espina, a la plasticidad de la espina, a la motilidad de la espina, a la densidad de la espina y/o a la función sináptica anormal. En algunos casos, la activación de una o más cinasas de PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PAK5 y/o PAK6 está involucrada en la morfogénesis, maduración y mantenimiento de la espina defectuosa. En la presente se describen métodos para suprimir o reducir la actividad de PAK (por ejemplo, al administrar un inhibidor de PAK para tratar los defectos en la morfología de la espina, tamaño, plasticidad, motilidad y/o densidad de la espina) asociado con el síndrome del X frágil tal como se describe en la presente. Por consiguiente, en algunas modalidades, los métodos descritos en la presente se utilizan para tratar a un individuo que padece el síndrome del X frágil asociado con densidad de la espina dendrítica, tamaño de la espina, plasticidad de la espina, morfología de la espina, plasticidad de la espina o motilidad de la espina anormales.

En algunas modalidades, cualquier inhibidor de una o más cinasas activadas por p21 descritas en la presente revierte total o parcialmente los defectos en la morfología de la espina dendrítica y/o en la densidad de la espina dendrítica y/o la función sináptica que están asociadas con el síndrome del X frágil. En algunas modalidades, la modulación de la morfología de la espina dendrítica y/o la densidad de la espina dendrítica y/o la función sináptica mitiga o revierte el deterioro cognitivo y/o los síntomas de comportamiento negativos (por ejemplo, retraimiento social, anhedonia o similares) asociados con X frágil tal como condiciones psiquiátricas. En algunas modalidades, la modulación de la morfología de la espina dendrítica y/o la densidad de la espina dendrítica y/o la función sináptica detiene o demora la evolución del deterioro cognitivo y/o la pérdida de funciones corporales asociadas al síndrome del X frágil.

En algunos casos, los cambios celulares en las células cerebrales contribuyen a la patogénesis del síndrome del X frágil. En algunos casos, la densidad de la espina dendrítica anormal en el cerebro contribuye a la patogénesis del síndrome del X frágil. En algunos casos, la morfología de la espina dendrítica anormal contribuye a la patogénesis del síndrome del X frágil. En algunos casos, una poda sináptica

anormal de las espinas dendríticas o una sinapsis durante la pubertad contribuye a la patogénesis del síndrome del X frágil. En algunos casos, la función sináptica anormal contribuye a la patogénesis del síndrome del X frágil. En algunos casos, la activación de una o más PAK está asociada con la densidad de la espina dendrítica y/o la morfología dendrítica y/o morfología dendrítica y/o función sináptica anormales y contribuye a la patogénesis del síndrome del X frágil. En algunos casos, la modulación de la actividad de PAK (por ejemplo, atenuación, inhibición o inhibición parcial de la actividad de PAK) revierte o reduce la morfología de la espina dendrítica anormal y/o la densidad de la espina dendrítica y/o la función sináptica. En determinadas modalidades, la modulación de la actividad de uno o más PAK del Grupo I (uno o más de PAK1, PAK2 y/o PAK3) revierte o reduce la morfología de la espina dendrítica y/o la densidad de la espina dendrítica y/o la función sináptica anormales asociada al síndrome del X frágil.

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 de diámetro, 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 dendrítica determina la función sináptica. Defectos en la morfología y/o función de la espina dendrítica se describen

como que están asociados con el síndrome del X frágil. Por ejemplo, las neuronas de pacientes con retraso mental por X frágil muestran un aumento considerable en la densidad general de las espinas dendríticas, junto con un aumento en la proporción de espinas "inmaduras", similares a los filopodios y una reducción correspondiente a espinas "maduras", con forma de hongos (Irvin *et ál, Cerebral Cortex,* 2000; 10:1038-1044). 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 del síndrome del X frágil.

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 al síndrome del X frágil. 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 al síndrome del X frágil. 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 al síndrome del X frágil. En la presente se describe el uso de un inhibidor de PAK para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de uno o más síntomas del síndrome del X frágil.

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.

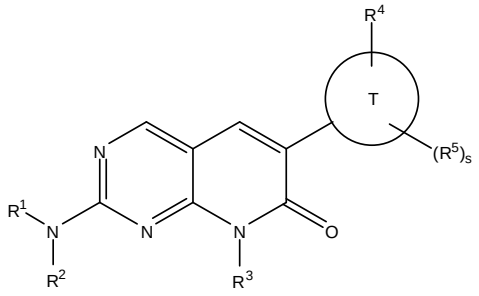
En determinadas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente reduce o inhibe la actividad de uno o más de PAK1, PAK2, PAK3 y/o PAK4 sin afectar la actividad de PAK5 y PAK6. En algunas modalidades, un inhibidor de PAK descrito en la presente reduce o inhibe la actividad de uno o más de PAK1, 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.

Compuestos de la presente descripción

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 sustituido con –OH, -OMe, -SH, -SMe o halógeno;

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 Fórmula I donde el anillo T es arilo. En una modalidad mejorada, arilo es fenilo. En otra modalidad mejorada, 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.

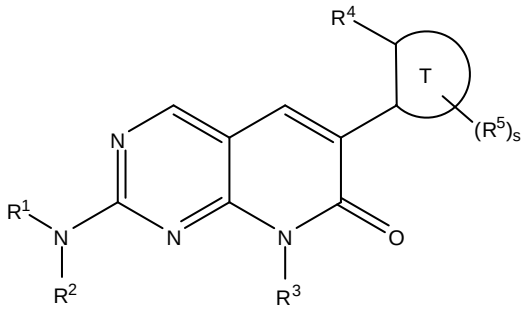
En una modalidad hay un compuesto de Fórmula I, donde R^4 es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo,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

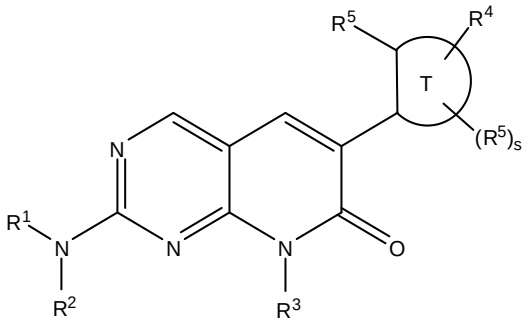
En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula I que tiene la estructura de Fórmula Ia:



Fórmula Ia;

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

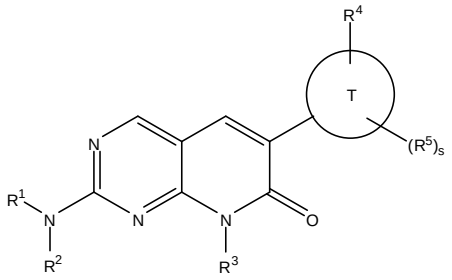
En otra modalidad, hay un compuesto de la Fórmula I que tiene la estructura de Fórmula Ib:



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 sustituido con –OH, -OMe, -SH, -SMe o halógeno;

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 Fórmula Ic donde el anillo T es arilo. En una modalidad mejorada, arilo es fenilo. En otra modalidad mejorada, 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.

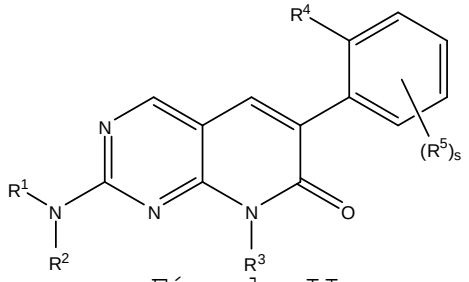
En aun otra modalidad hay un compuesto de Fórmula Ic, donde R^4 es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, 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. 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 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 sustituido con –OH, -OMe, -SH, -SMe o halógeno;

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,

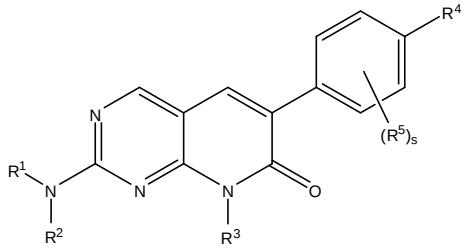
1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 1-oxa-2,5-diazolilo, 1-oxa-3,4-diazolilo, 1-tia-2,3-diazolilo, 1-tia-2,4-diazolilo, 1-tia-2,5-diazolilo, 1-tia-3,4-diazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo 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 sustituido con –OH, -OMe, -SH, -SMe o halógeno;

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

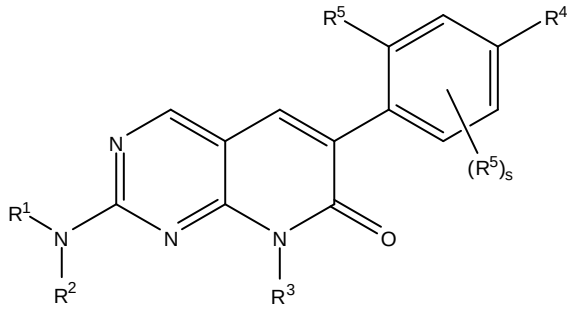
a *C* es piperazinilo. En una modalidad adicional, el heterocicloalquilo unido a *C* está sustituido con al menos un alquilo C_1-C_6 o halógeno. En otra modalidad, el alquilo C_1-C_6 es metilo, etilo o n-propilo.

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.

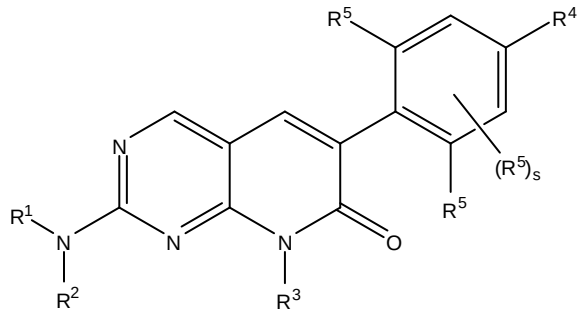
En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula III que tiene la estructura de Fórmula IIIa:



Fórmula IIIa;

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

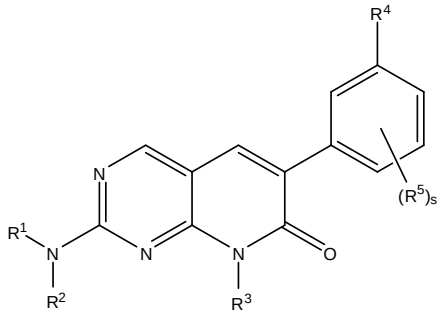
En otra modalidad hay un compuesto de Fórmula III que tiene la estructura de Fórmula IIIb:



Fórmula IIIb;

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

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



Fórmula IV;

donde:

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

R^2 es alquilo sustituido con –OH, -OMe, -SH, -SMe o halógeno;

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 adicional, 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.

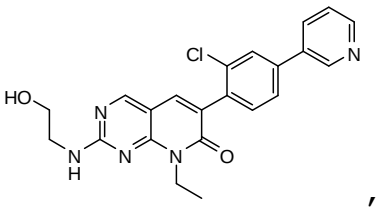
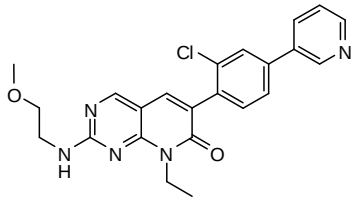
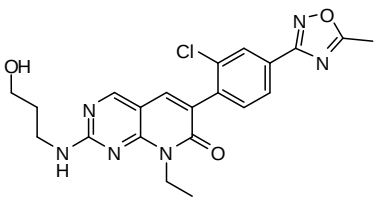
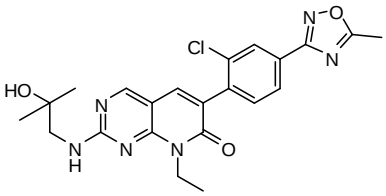
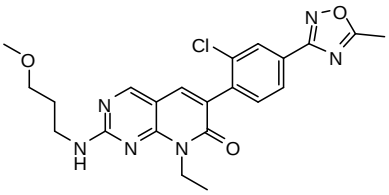
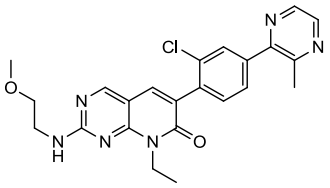
En una modalidad adicional de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, R^2 es alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi o alquilo C1-C_4 sustituido con metoxi. En una modalidad mejorada, R^2 es $-CH_2CH_2OH$. En otra modalidad mejorada, R^2 es $-CH_2CH_2OCH_3$. En otra modalidad mejorada, R^2 es $-CH_2CH_2CH_2OH$. En otra modalidad mejorada, R^2 es $-CH_2CH_2CH_2O\ CH_3$. En otra modalidad mejorada, R^2 es $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

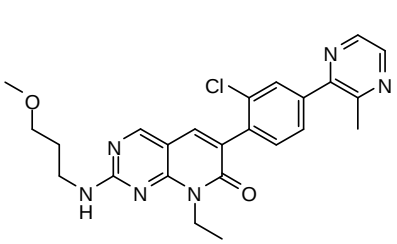
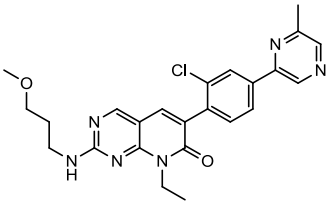
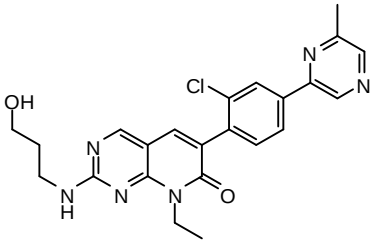
En otra modalidad adicional de las modalidades mencionadas anteriormente, R^2 es $-CH(CH_2CH_2OH)_2$.

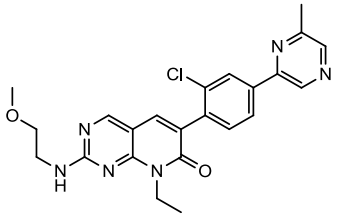
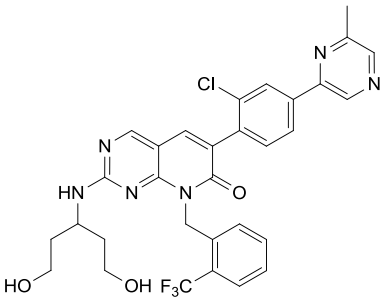
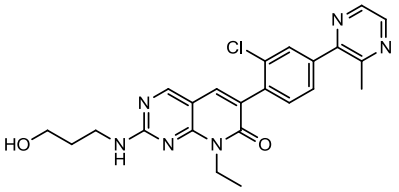
En una modalidad adicional de cualquiera de las modalidades mencionadas anteriormente, R^1 es H. En una modalidad adicional de cualquiera de las modalidades que anteceden, R^1 es alquilo sustituido o no sustituido. En una modalidad adicional, R^1 es metilo. En una modalidad adicional, R^1 es etilo. En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

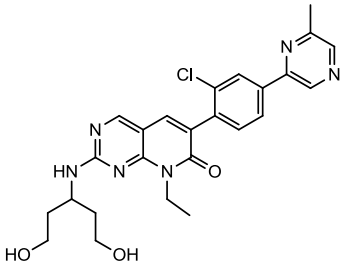
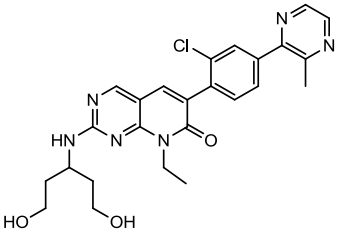
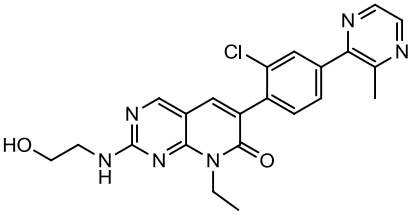
modalidad adicional, R^1 es propilo. En una modalidad adicional, R^1 es isopropilo.

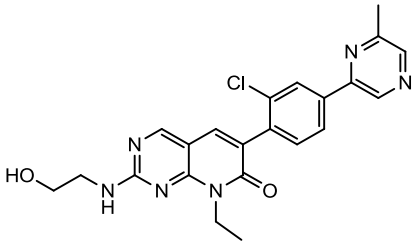
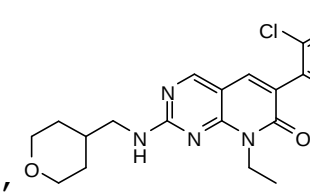
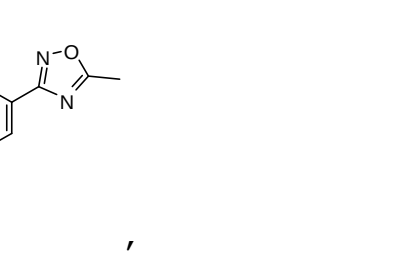
En un aspecto adicional, hay un compuesto que tiene la estructura:


,

,

,


,

,

,

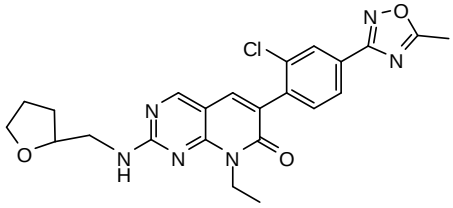
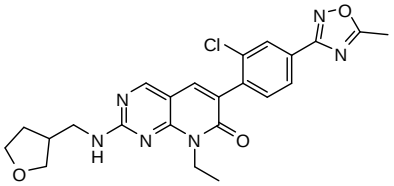
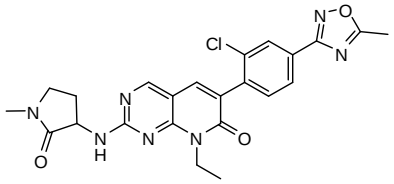
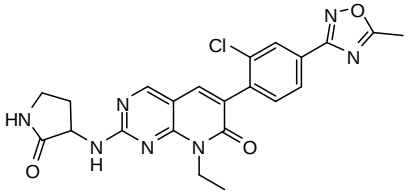
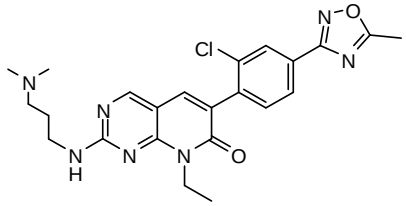
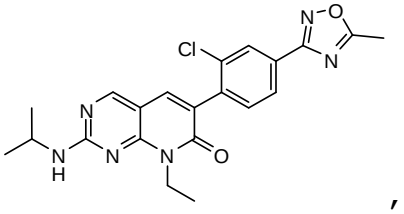
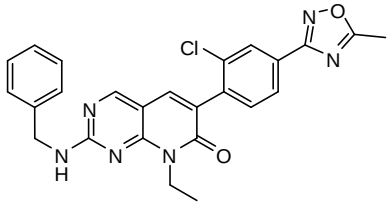
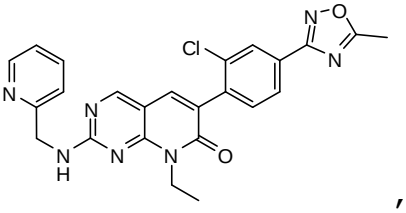
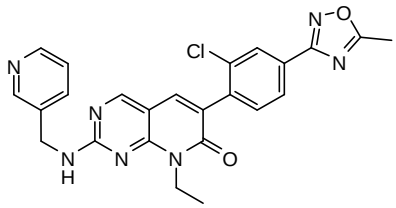
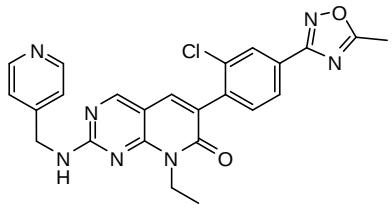
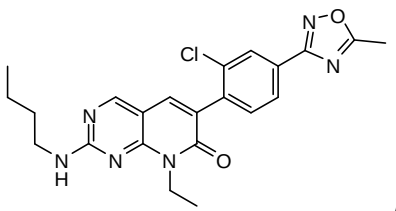
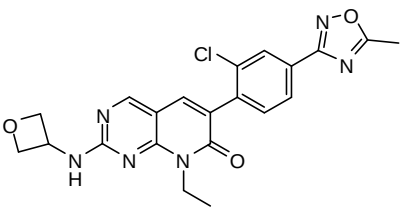
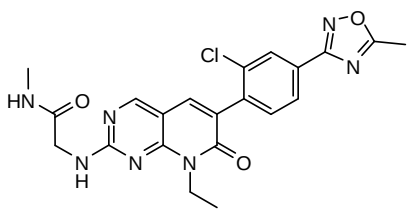

,

,

,

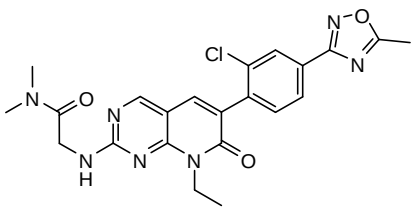
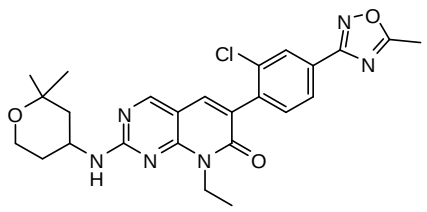

,

,

,

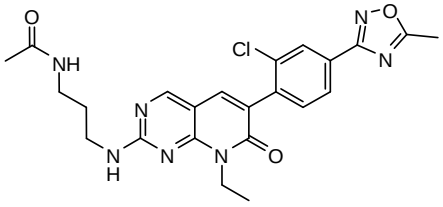
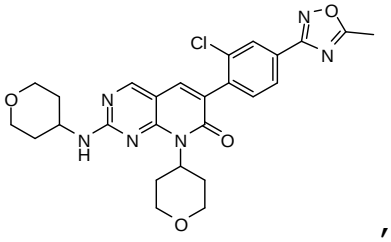
,

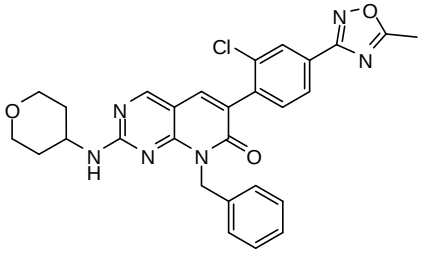
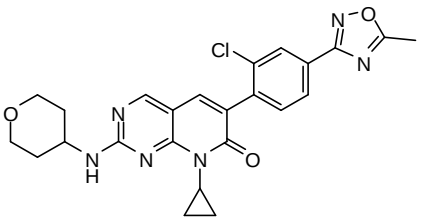
,

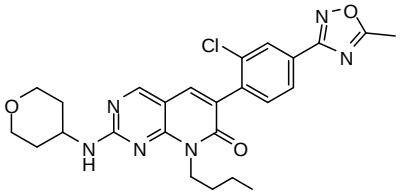
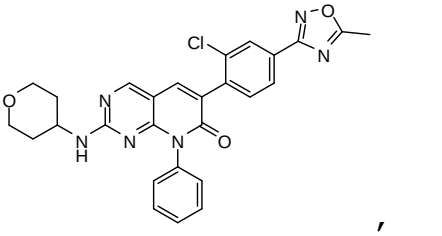
,

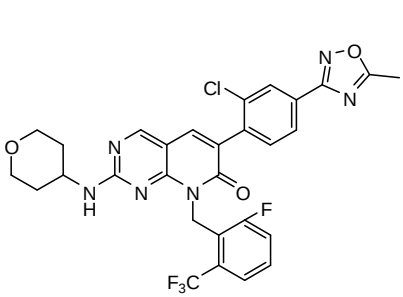















,

,


,

,


,

,

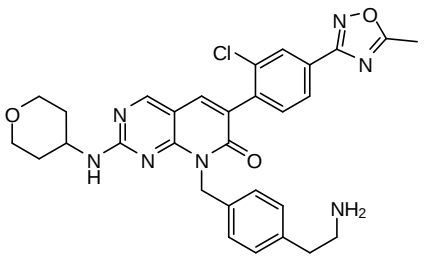
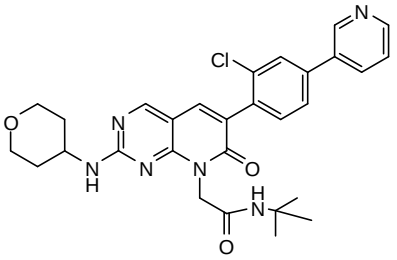
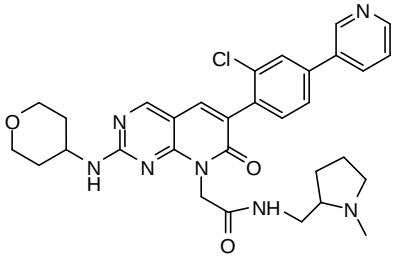
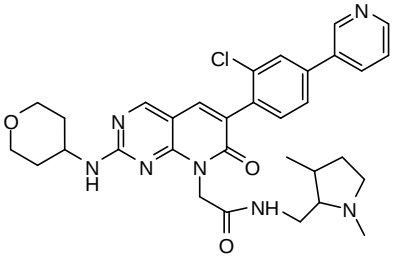
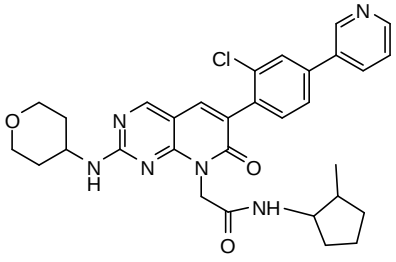
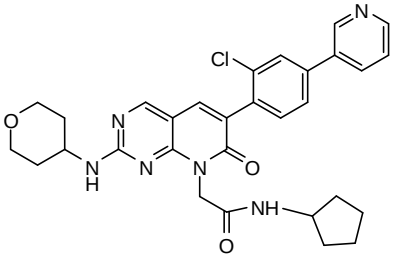
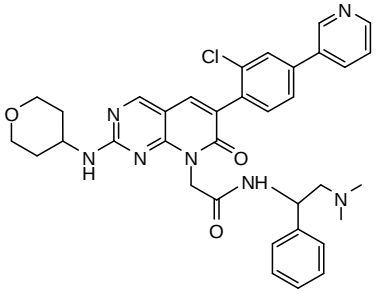
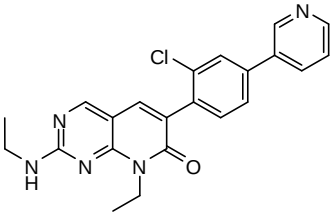
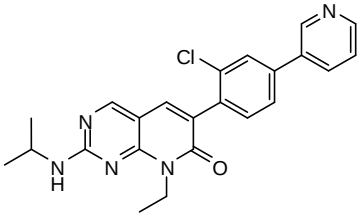
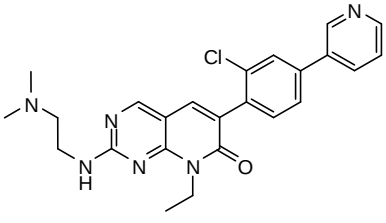
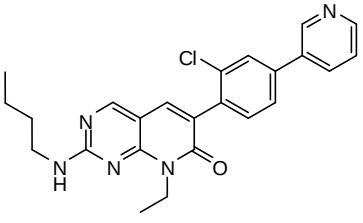

,

,

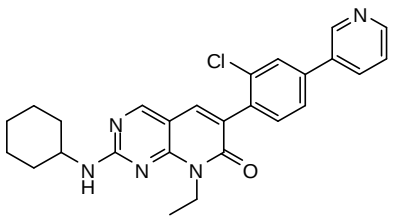
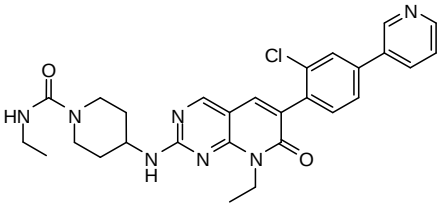
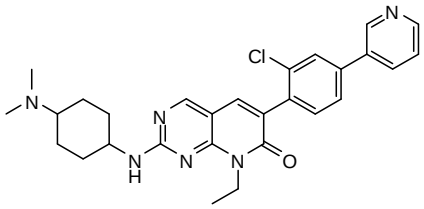
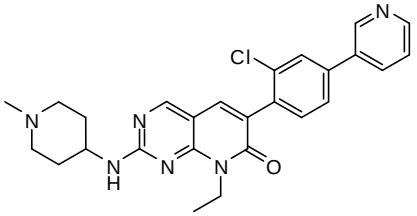
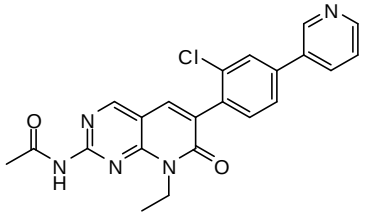
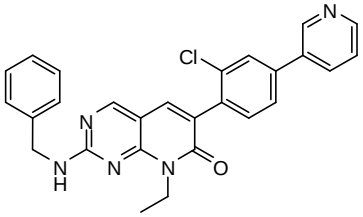
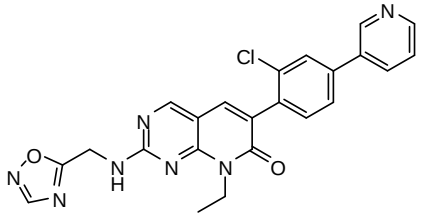
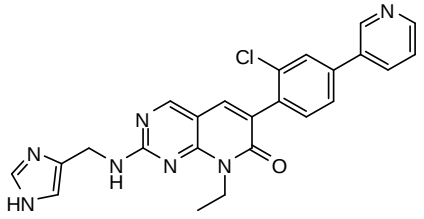
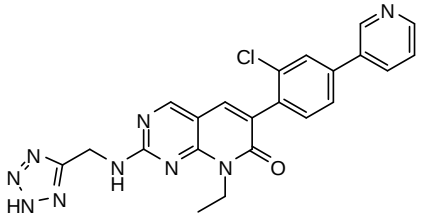
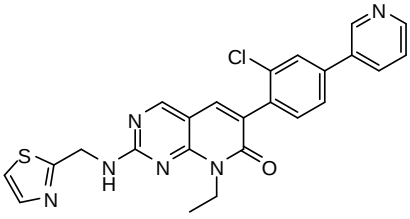

,

,

,

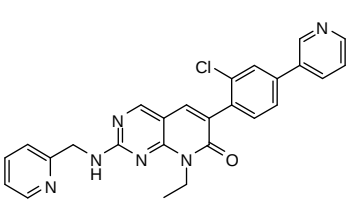
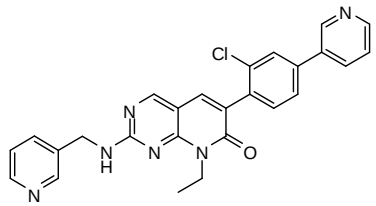
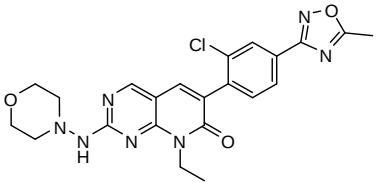
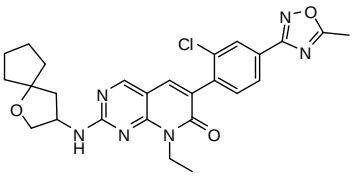
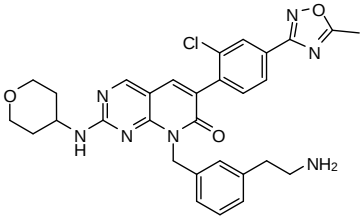
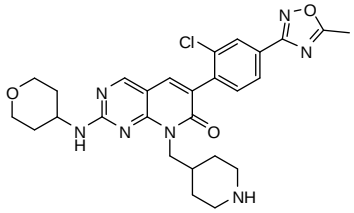
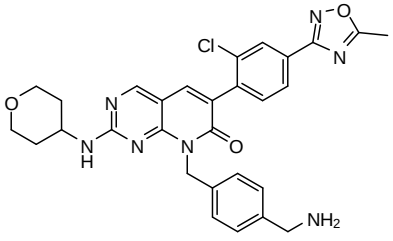
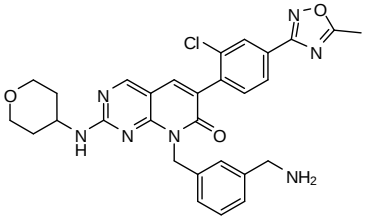
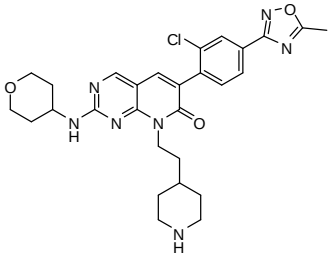
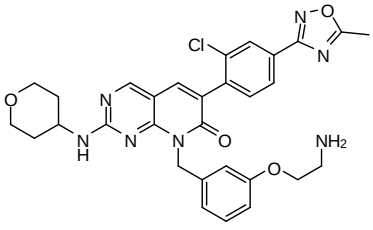
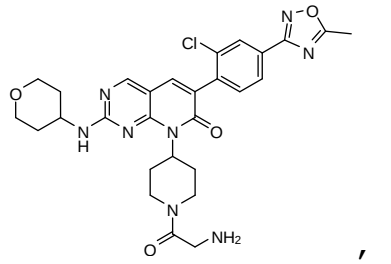
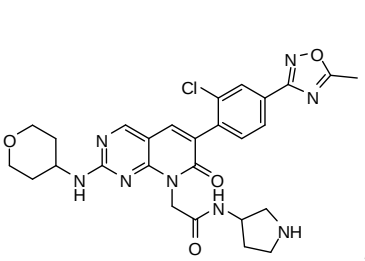
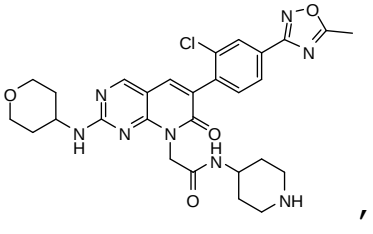
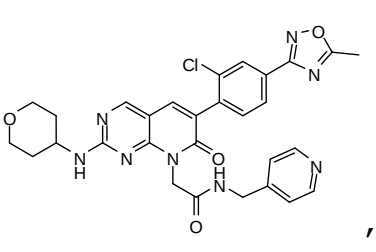
,

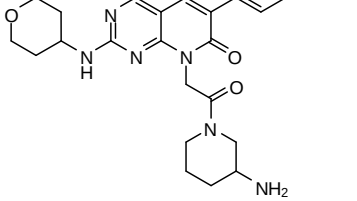

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

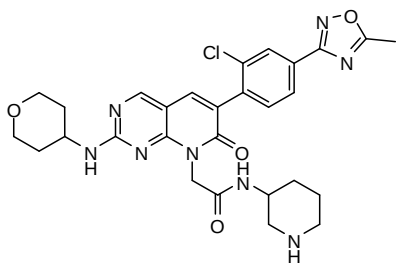
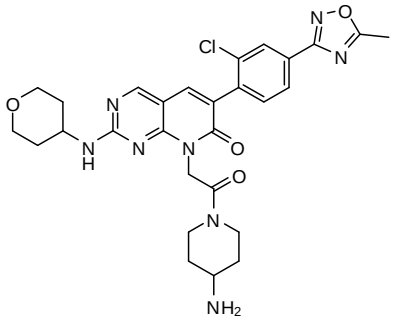
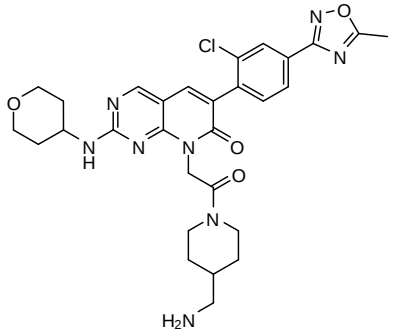
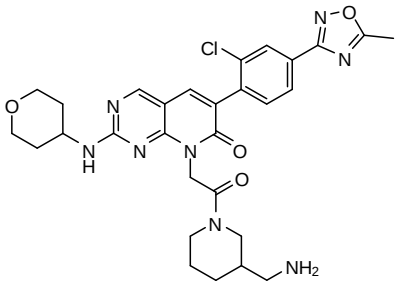
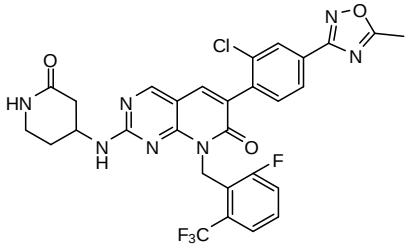
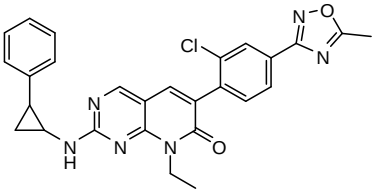
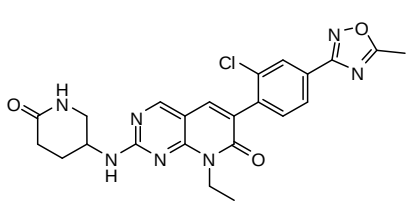
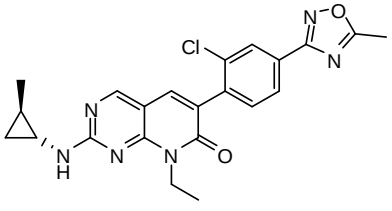
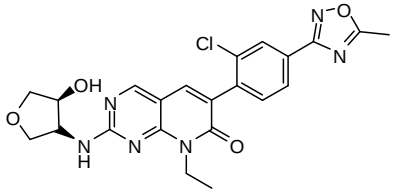
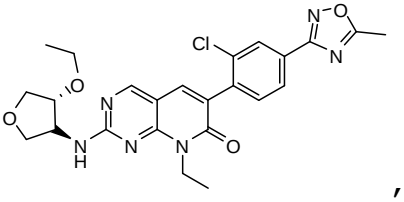
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

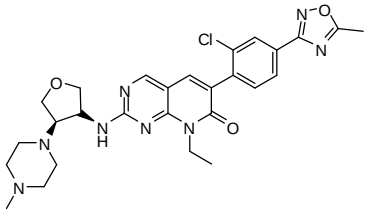
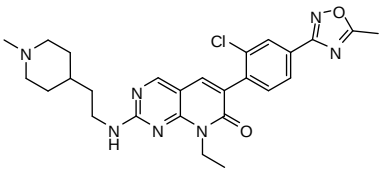
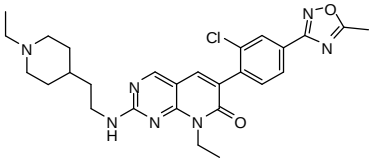
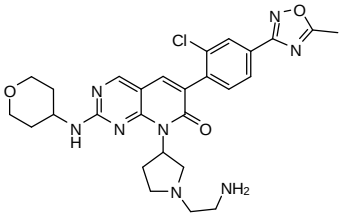
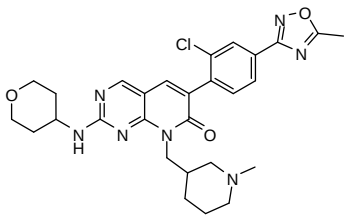
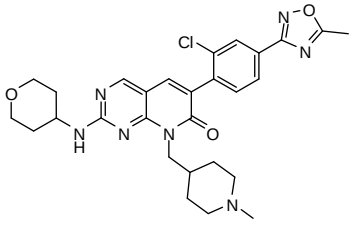
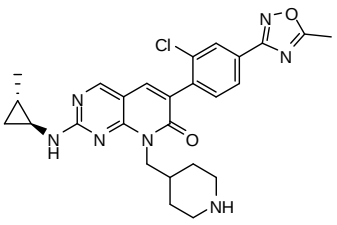
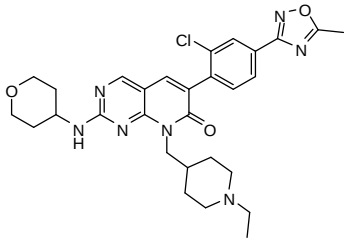
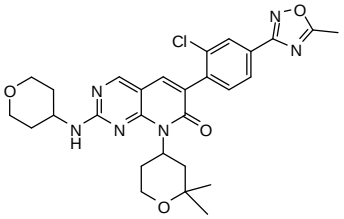
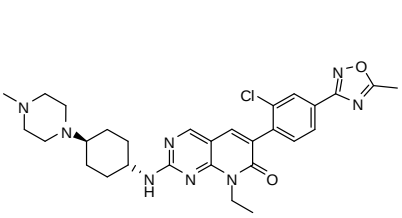
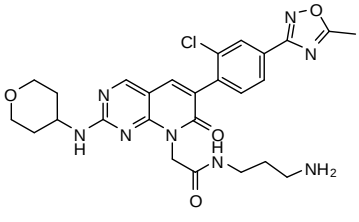
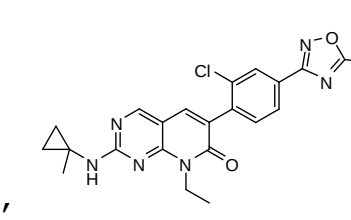
,

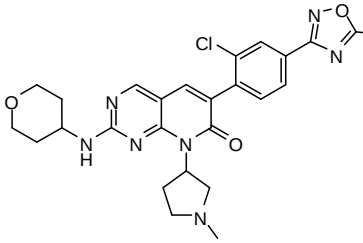
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

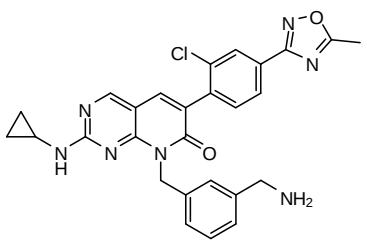
,

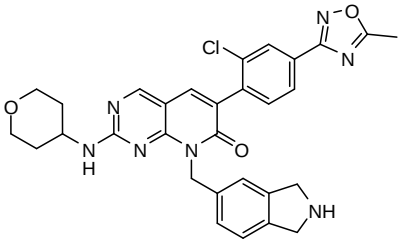

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

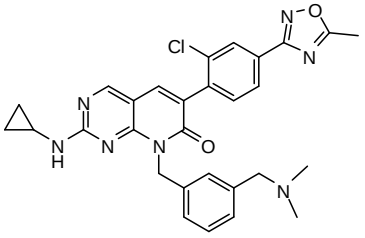
,

,

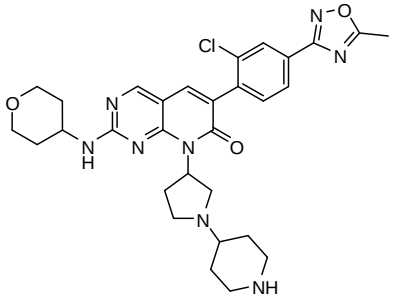
,

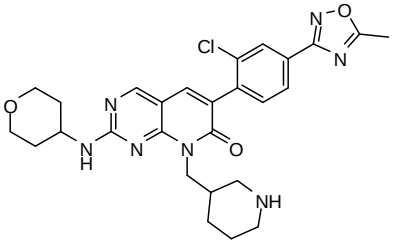
,



,


,


,


, y


;

o una sal o N óxido farmacéuticamente aceptable de estos.

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.

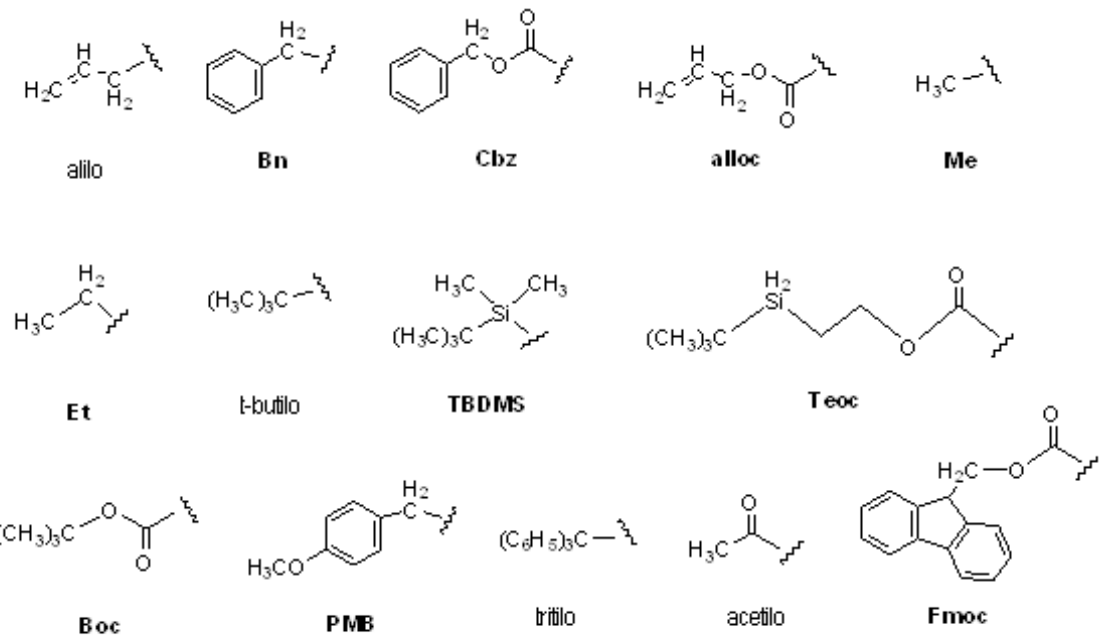
En algunas modalidades, los grupos protectores se retiran por condiciones de reducción de ácidos y bases (tales como, por ejemplo, hidrogenólisis) y/o condiciones oxidativas. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles al ácido y se usan para proteger restos 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 dendrítica 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 síndrome del X frágil 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 dendrítica 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 síndrome del X frágil con relación a formas, volúmenes, áreas de superficie, longitud, ancho de espina dendrítica 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil en comparación con espinas dendríticas en la misma región del cerebro en un individuo normal de la misma edad. Cualquier defecto en la morfología 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 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 mejorados 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 síndrome del X frágil. 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 síndrome del X frágil. 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 actividad 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 frase "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 estabiliza 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 fosfotransferasa 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 compuesto 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 síndrome del X frágil.

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 plasticidad 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 DLP. 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, estimulación 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 síndrome del X frágil) 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 función 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 programa 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 NBLAST). 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 síndrome del X frágil o se sospecha que padece del síndrome del X frágil o está predispuesto al síndrome del X frágil.

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 "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, ácido 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 "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.

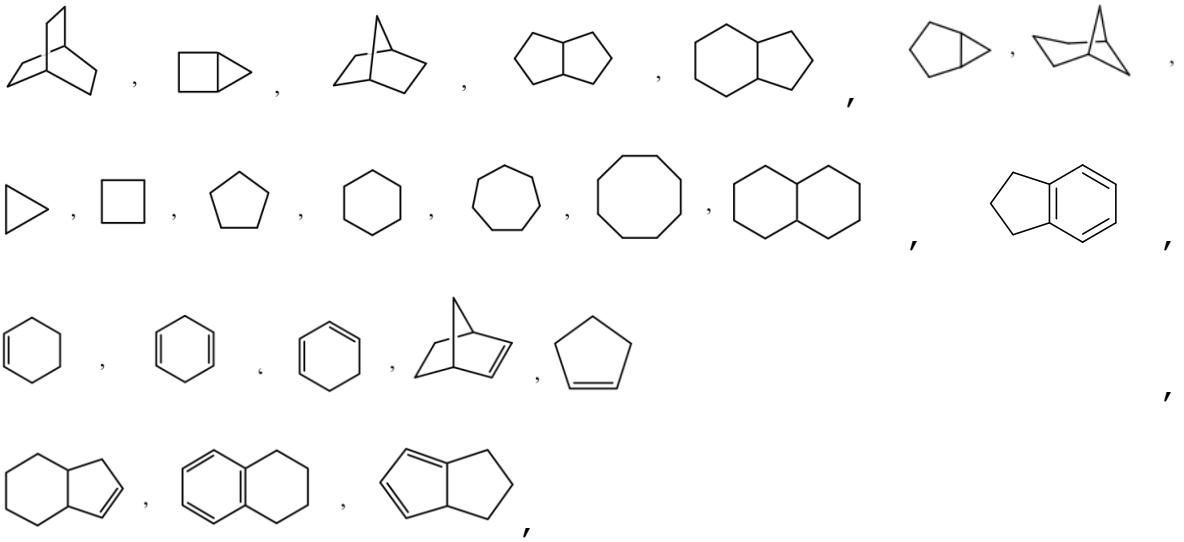
Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo -CNS.

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:



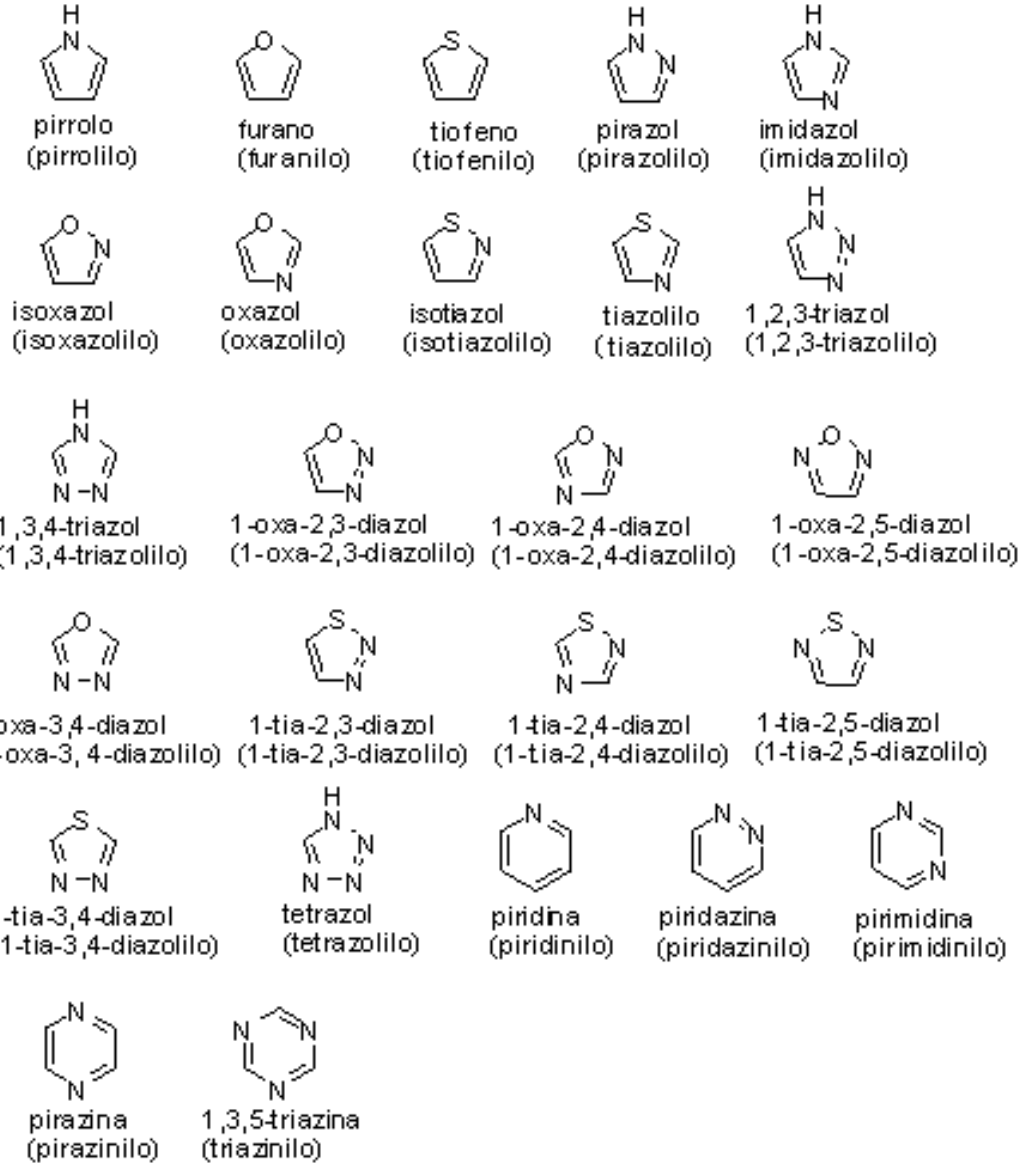
y similares. Los cicloalquilos monocíclicos incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los cicloalquilos dicíclicos incluyen, de modo no taxativo, tetrahidronaftilo, indanilo, tetrahidropentaleno o similares. Los cicloalquilos policíclicos 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 seleccionado 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,

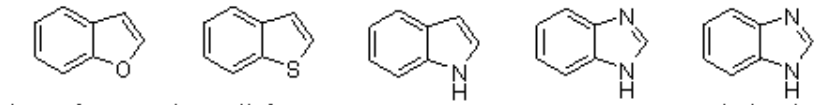
diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicico[3.1.0]hexanilo, 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

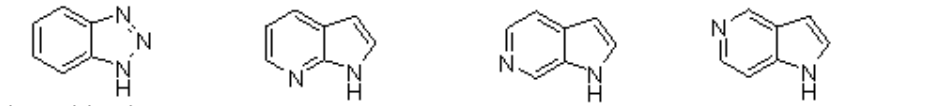
es un átomo de nitrógeno. En determinadas modalidades, los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, los grupos heteroarilo son monocíclicos o policíclicos. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, de modo no taxativo:



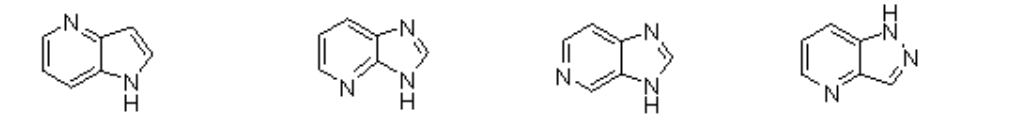
Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, de modo no taxativo:



benzofurano (benzofuranilo) | benzotiofeno (benzotiafenilo) | indol (indolilo) | benzimidazol (benzimidazolilo) | indazol (indazolilo)



benzotriazol (benzotriazolilo) | pirrolo[2,3-b]piridina (pirrolo[2,3-b]piridinilo) | pirrolo[2,3-c]piridina (pirrolo[2,3-c]piridinilo) | pirrolo[3,2-c]piridina (pirrolo[3,2-c]piridinilo)



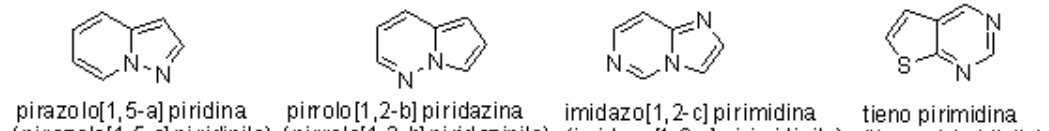
pirrolo[3,2-b]piridina (pirrolo[3,2-b]piridinilo) | imidazo[4,5-b]piridina (imidazo[4,5-b]piridinilo) | imidazo[4,5-c]piridina (imidazo[4,5-c]piridinilo) | pirazolo[4,3-d]piridina (pirazolo[4,3-d]piridinilo)



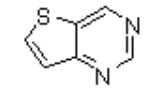
pirazolo[4,3-d]piridina (pirazolo[4,3-d]piridinilo) | pirazolo[3,4-c]piridina (pirazolo[3,4-c]piridinilo) | pirazolo[3,4-b]piridina (pirazolo[3,4-b]piridinilo) | isoindol (isoindolilo)



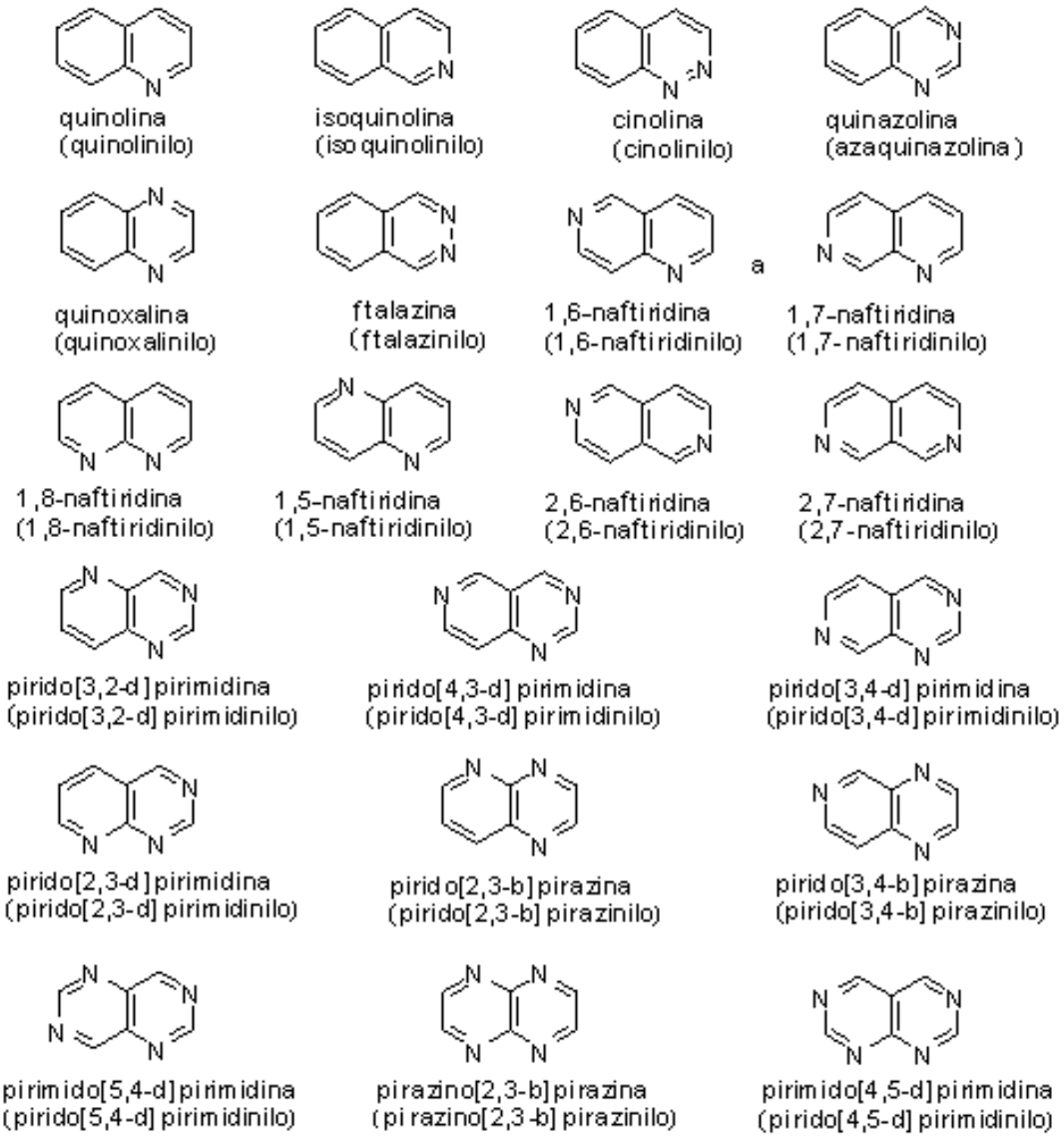
indazol (indazolilo) | purina (purinilo) | indolizina (indolininilo) | imidazo[1,2-a]piridina (imidazo[1,2-a]piridinilo) | imidazo[1,5-a]piridina (imidazo[1,5-a]piridinilo)



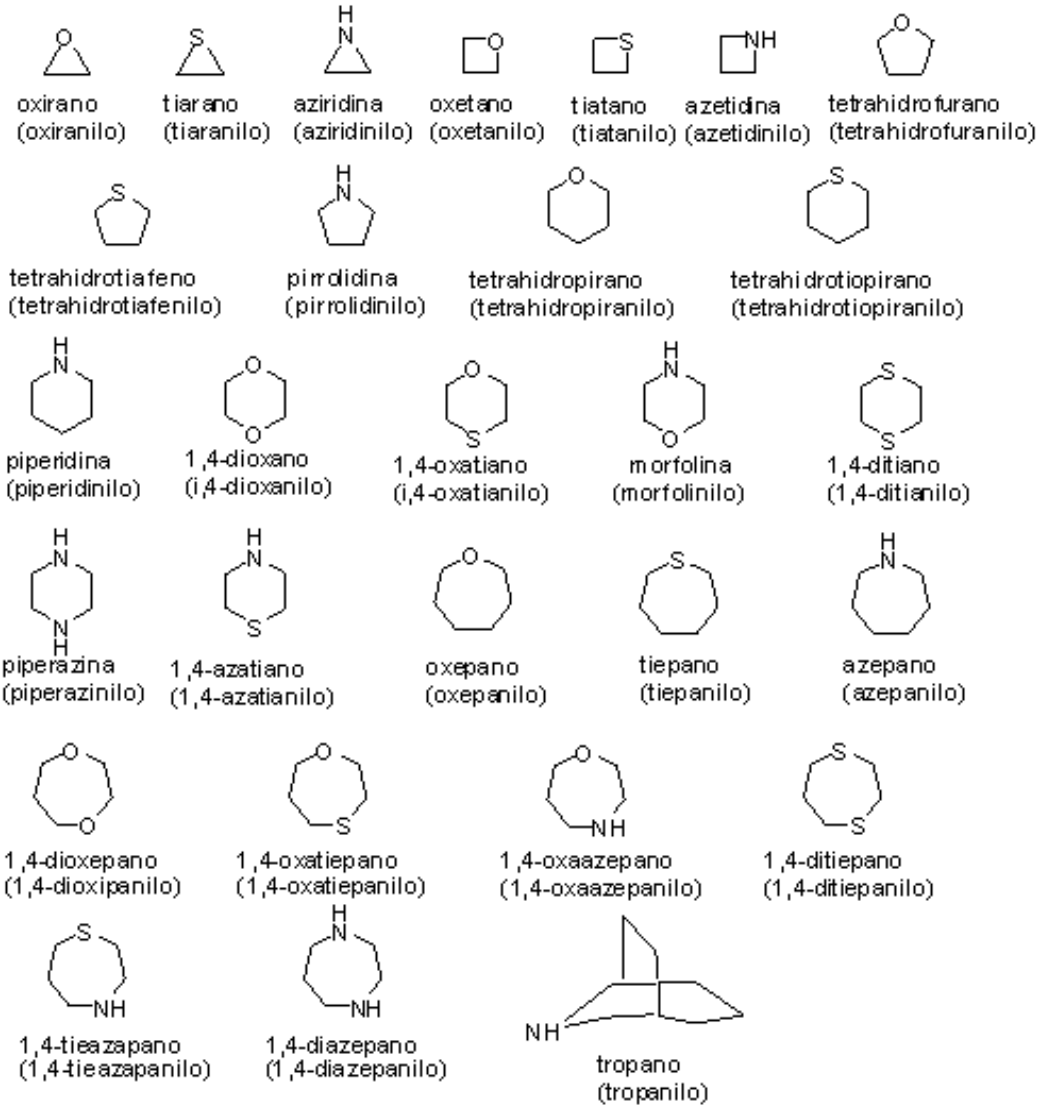
pirazolo[1,5-a]piridina (pirazolo[1,5-a]piridinilo) | pirrolo[1,2-b]piridazina (pirrolo[1,2-b]piridazinilo) | imidazo[1,2-c]pirimidina (imidazo[1,2-c]pirimidinilo) | tieno pirimidina (tieno pirimidinilo)



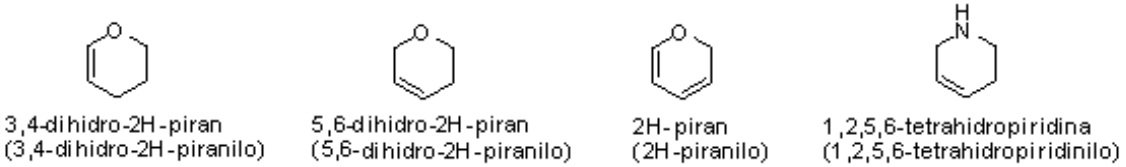
tieno pirimidina (tieno pirimidinilo)



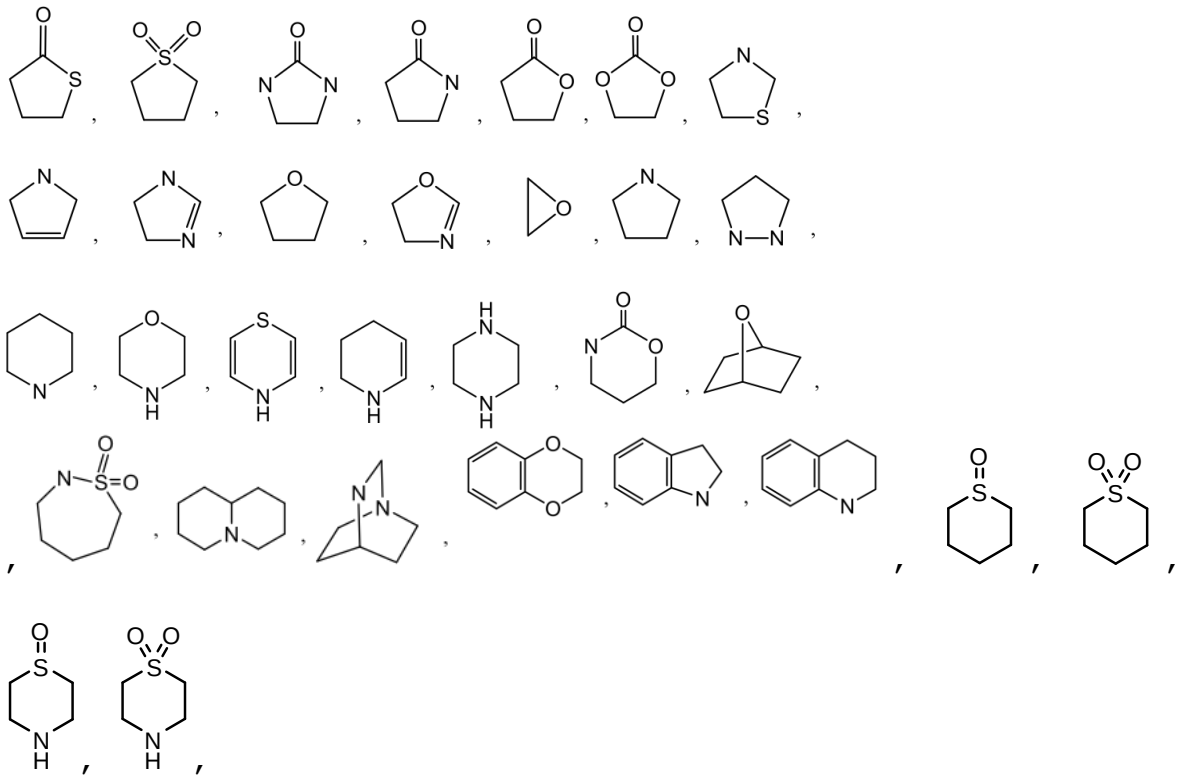
Un grupo "heteroalicíclico" o grupo "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo, donde al menos un átomo del anillo esqueletal es un heteroátomo que se selecciona de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, los radicales están fusionados con un arilo o heteroarilo. Los ejemplos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

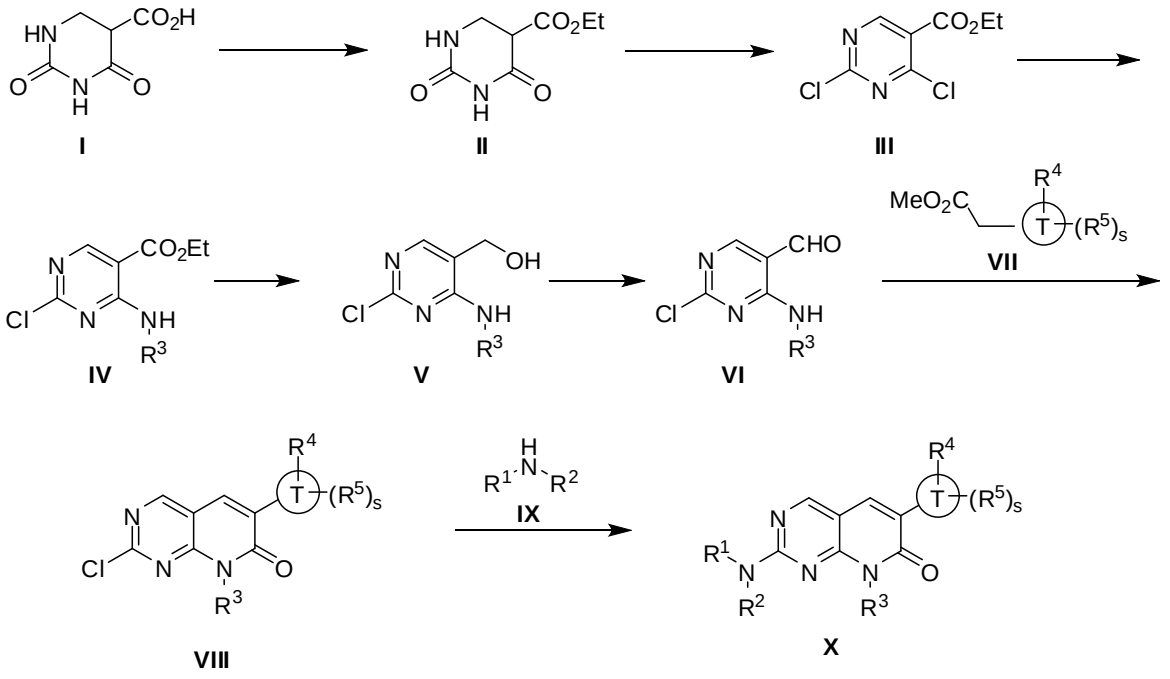
El término “heteroalquilo” incluye radicales alquilo opcionalmente sustituidos que tienen uno o más átomos de cadena esqueletal que se seleccionan de un átomo que no es carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, silicio o combinaciones de estos. Cuando el o los heteroátomos son oxígeno 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



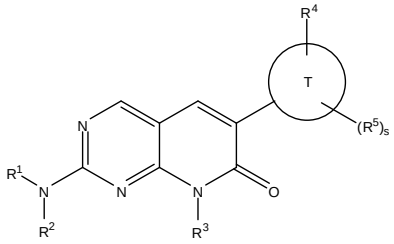
Generalmente, los compuestos de Fórmula **X** descritos en la presente se sintetizaron por conversión de **I** en su derivado de éster etílico **II**, seguido de formación de dicloropirimidina en **III**. La sustitución de cloro con una amina que contiene formas R^3 del compuesto sustituido **IV**. La 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.

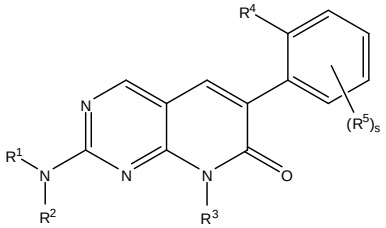
Método para tratar el síndrome del X frágil de la presente descripción

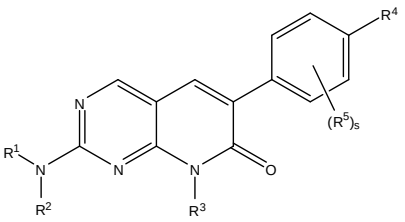
Además de los compuestos descritos en la presente con el título "Compuestos de la presente descripción" otros compuestos, tales como los compuestos de Fórmula I-IV donde R^2 es alquilo no sustituido o alquilo sustituido con amino sustituido o no sustituido, amido, nitro, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ariloxi, alcoloxo, amida, éster, alcoilo, ciano, arilo o heteroarilo; 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-$S(=O)_2R^9$ o -$S(=O)_2R^9$ descrito en la solicitud PCT presentada simultáneamente (n.° de expediente 36367-724.601), también son adecuados para el método para tratar el síndrome del X frágil descrito 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 compuestos químicos, estos son

parte de la presente descripción que se refiere al método para tratar el síndrome del X frágil.

En la presente se proporcionan, en algunas modalidades, métodos para tratar el síndrome del X frágil, donde el método comprende administrarle a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la estructura de Fórmula A, Fórmula B o Fórmula C o una sal o N óxido farmacéuticamente aceptable de este.







Fórmula A Fórmula B Fórmula C

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 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

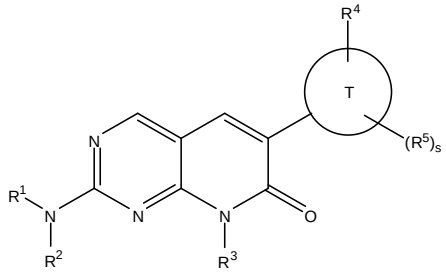
arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido;

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 del método para tratar el síndrome del X frágil, 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, el anillo T de 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

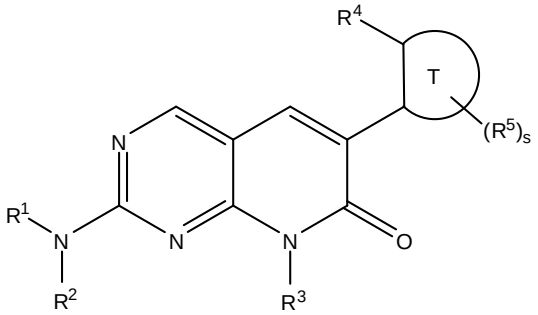
furanilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un tiofenilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un pirazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un imidazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un isoxazolilo unido a C. En algunas modalidades, R^4 es un oxazolilo unido a C. En 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.

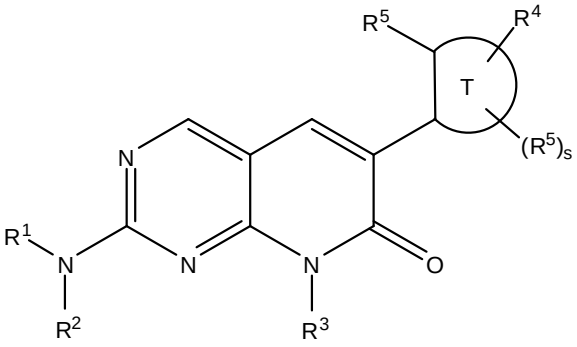
En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula A tiene la estructura de la Fórmula A1:



Fórmula A1;

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

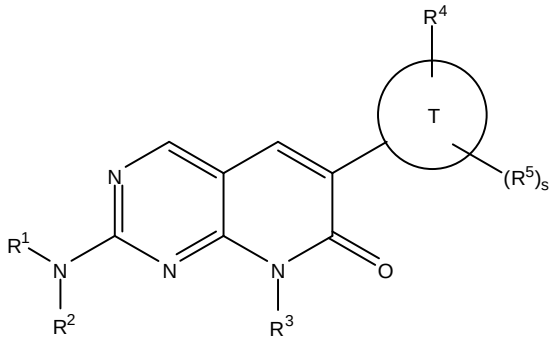
En otra modalidad, el compuesto de la Fórmula A tiene la estructura de la Fórmula A2:



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, el anillo T de 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.

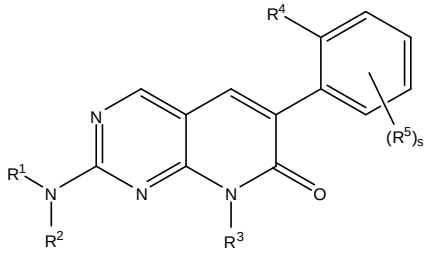
En otra modalidad, donde R^4 en la Fórmula A3 es un heteroarilo unido a C sustituido con al menos un grupo que se

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 síndrome del X frágil, 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.

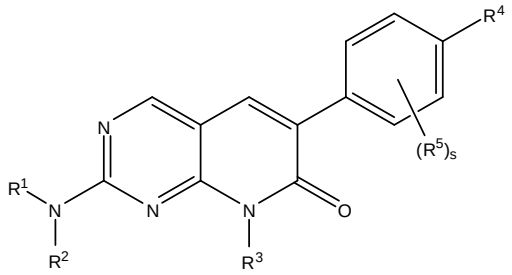
En otra modalidad, R^4 en la Fórmula B es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo, 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 síndrome del X frágil, el compuesto tiene la estructura de 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.

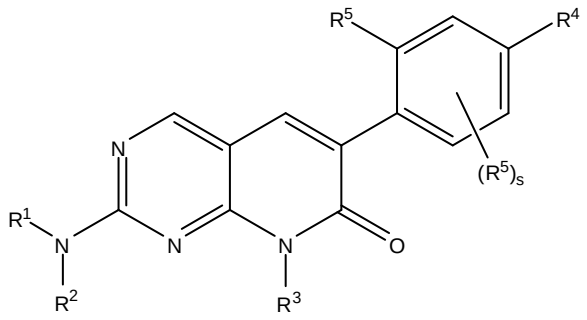
En otra modalidad, R^4 en la Fórmula C es un heteroarilo unido a *C* sustituido o no sustituido. En una modalidad, R^4 se selecciona de pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1-oxa-2,3-diazolilo, 1-oxa-2,4-diazolilo,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

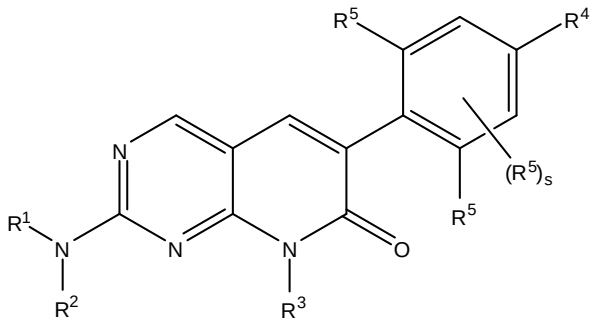
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula C tiene la estructura de la Fórmula C1:



Fórmula C1;

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

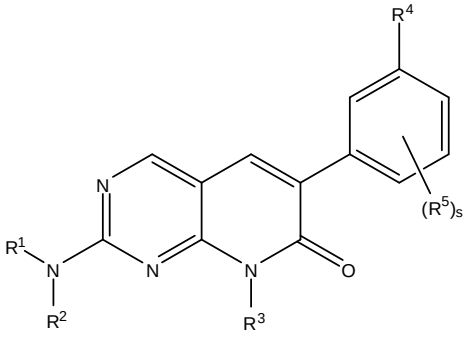
En otra modalidad, el compuesto de Fórmula C tiene la estructura de Fórmula C2:



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 el síndrome del X frágil, 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, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, 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 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.

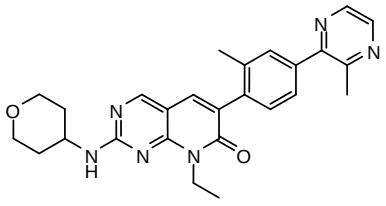
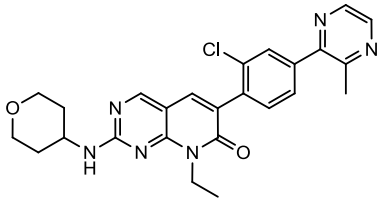
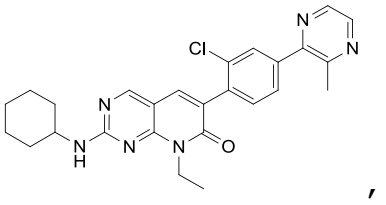
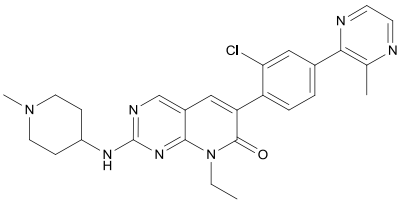
En otra modalidad, R^4 en la Fórmula D es un anillo de heteroarilo bicíclico unido a *C* sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^4 se selecciona de un indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo e imidazopiridinilo unido a *C*. En algunas modalidades, R^4 es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

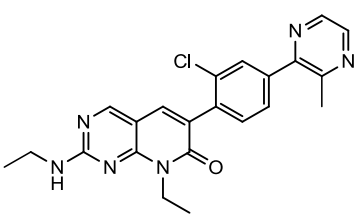
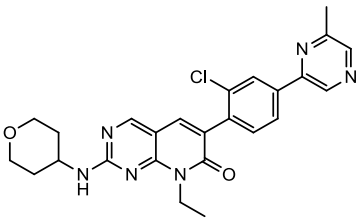
En otra modalidad, R^4 en la Fórmula D es un anillo de heteroarilo monocíclico de 6 miembros unido a *C* sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, 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.

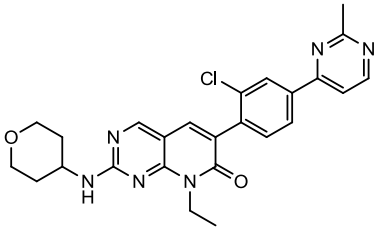
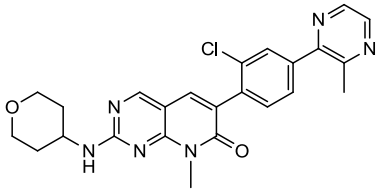
En otra modalidad, R^4 en la Fórmula D es un anillo de heteroarilo bicíclico unido a *C* sustituido con al menos un grupo que se selecciona de halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-SR^8$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, -

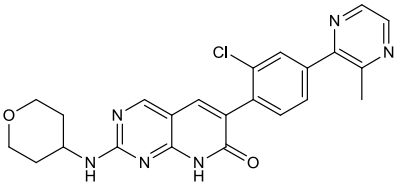
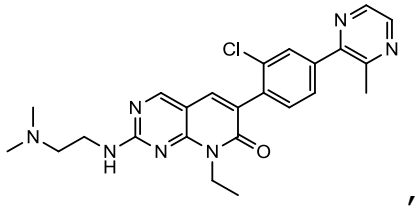
$C(=O)R^8$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, un alquilo sustituido o no sustituido, un alcoxi sustituido o no sustituido, un heteroalquilo sustituido o no sustituido, un cicloalquilo 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.

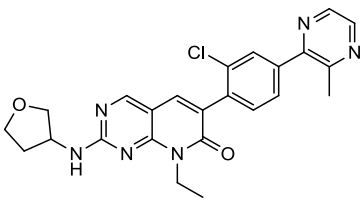
En algunas modalidades del método para tratar el síndrome del X frágil, el compuesto que tiene la estructura de Fórmula A se selecciona de:


,

,

,

,

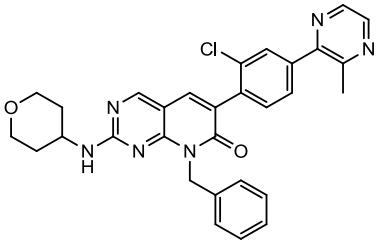

,

,

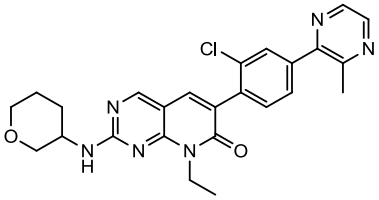
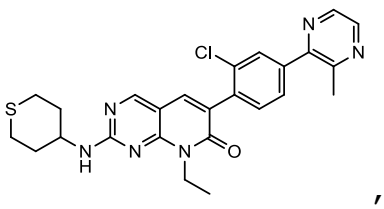

,

,

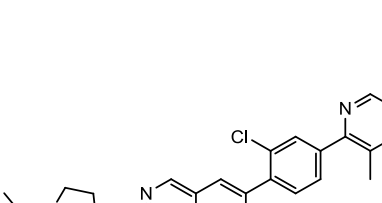
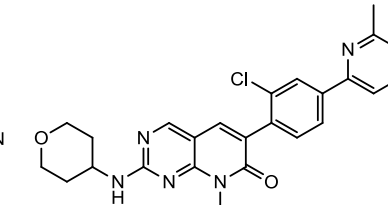

,

,


,

,

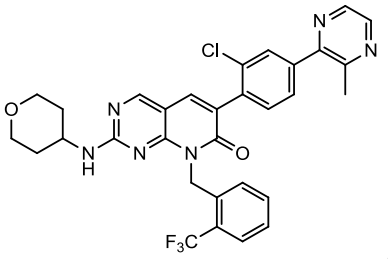
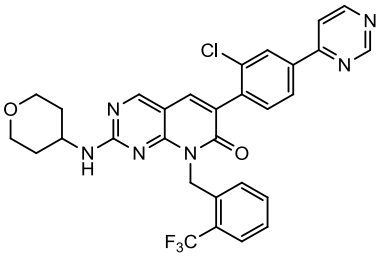
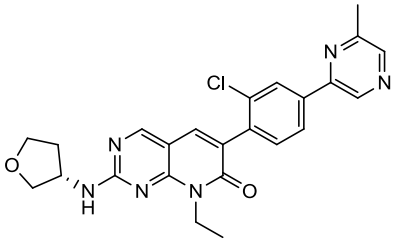
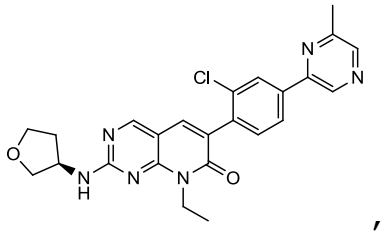
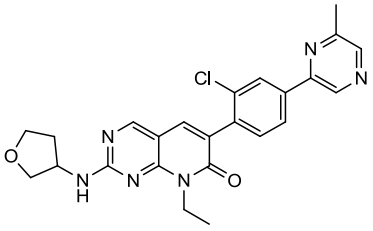
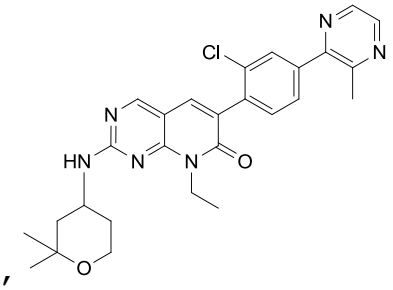
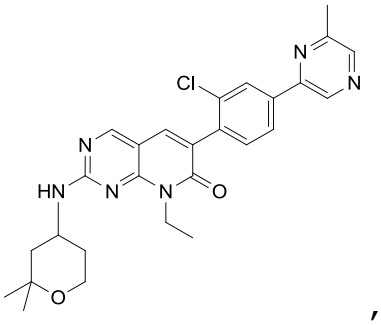
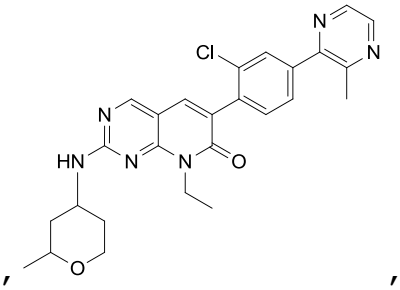
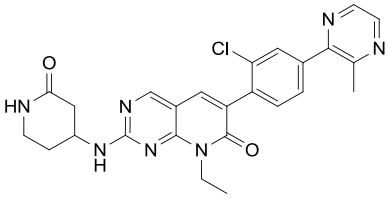
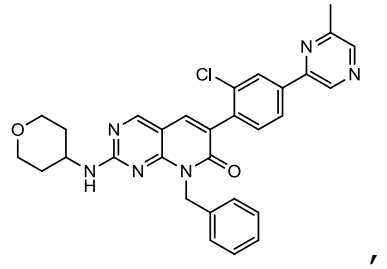
,

,

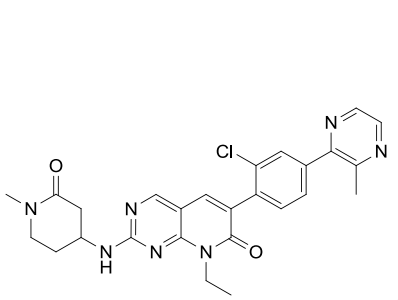
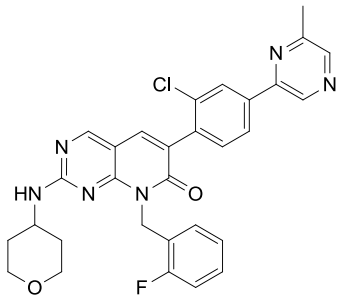
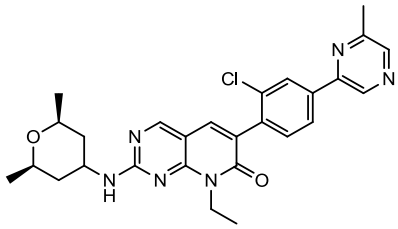
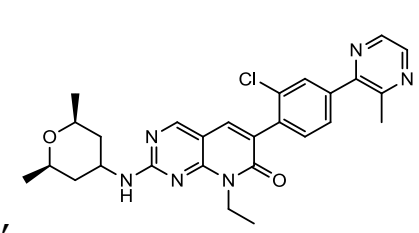
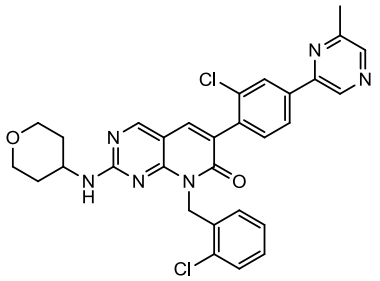
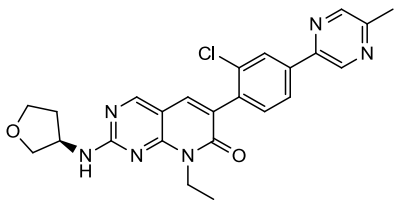
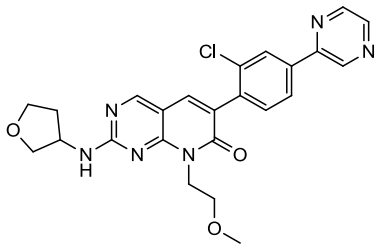
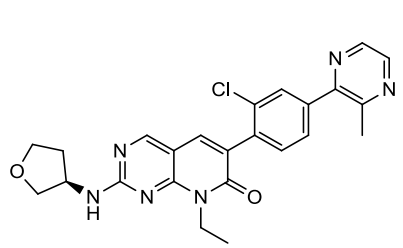
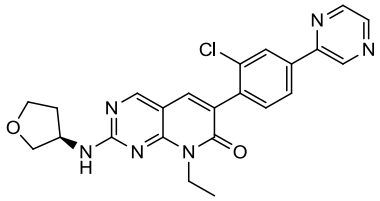
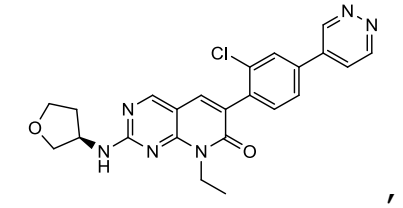

,

,

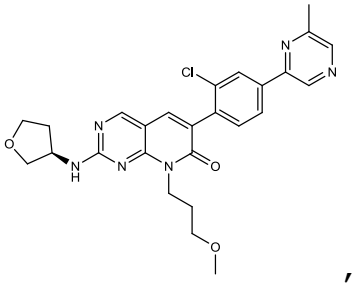

,

,

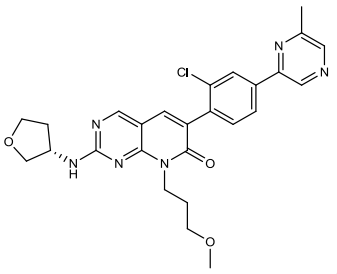
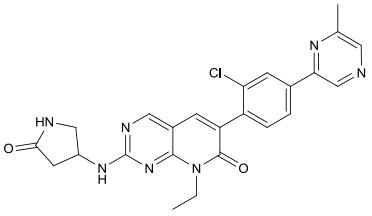
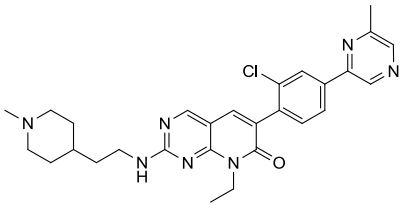
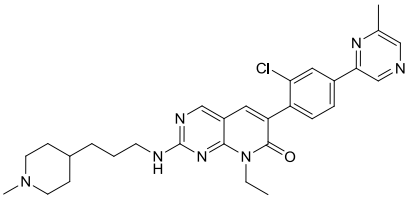
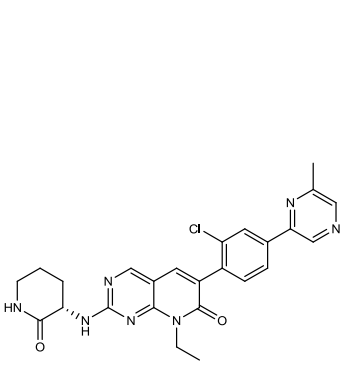
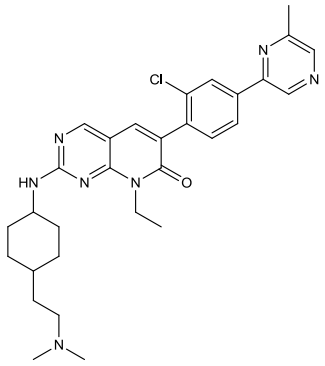
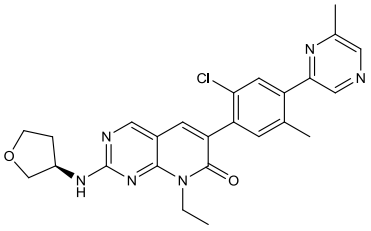
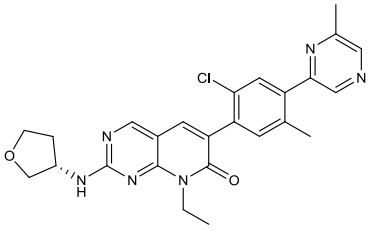
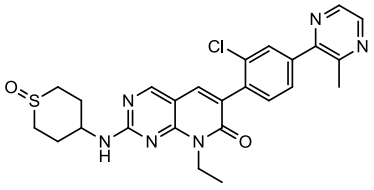
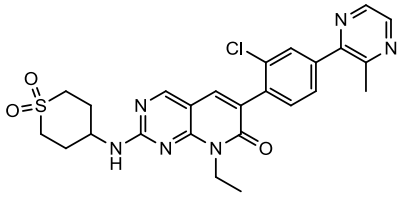
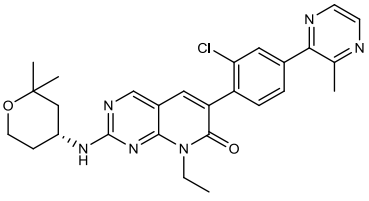
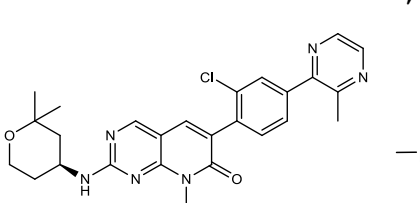
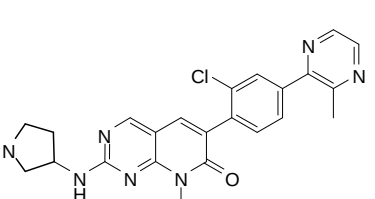
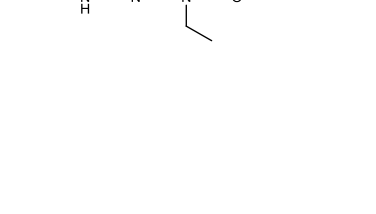
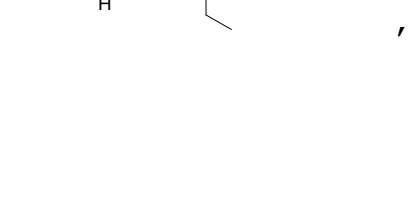
,

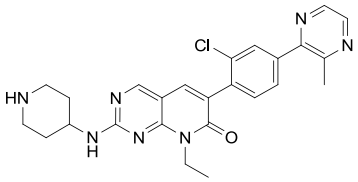
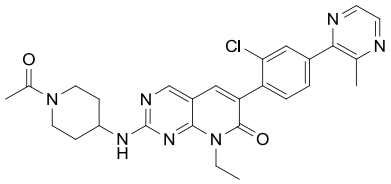
,

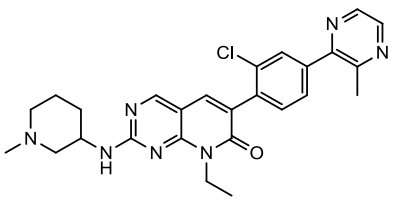
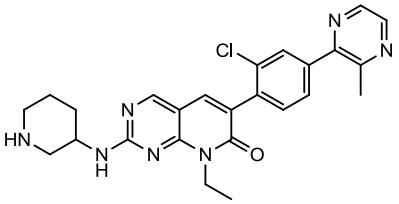











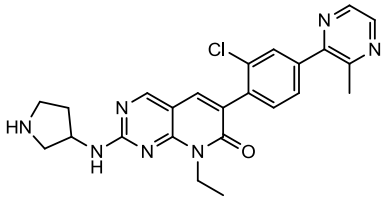
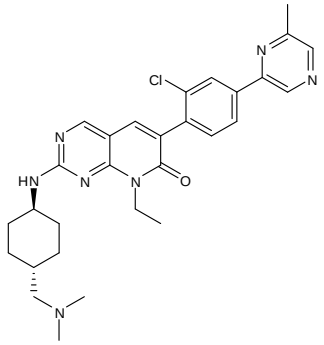
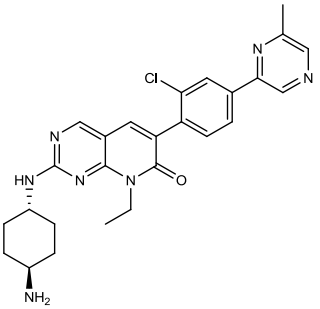











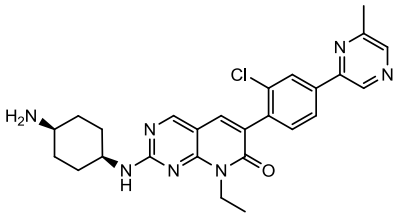
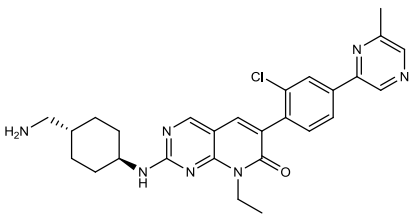


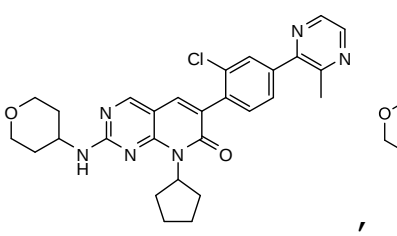
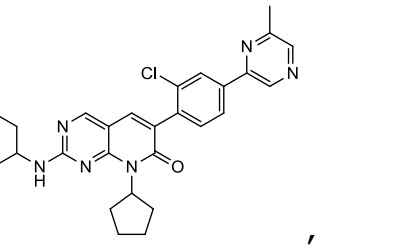

















,

,


,

,

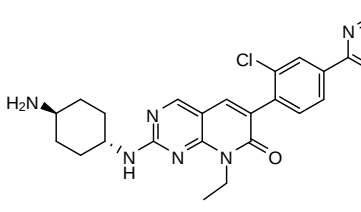
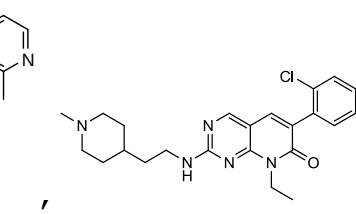

,

,

,


,

,


,

,

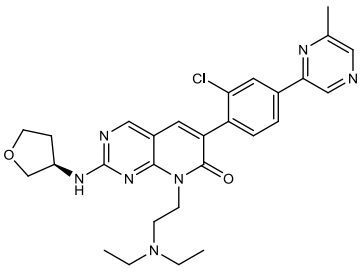
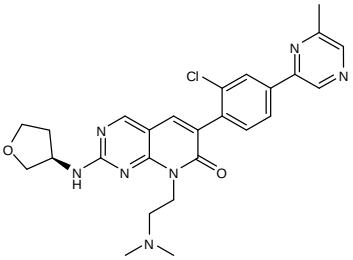
,

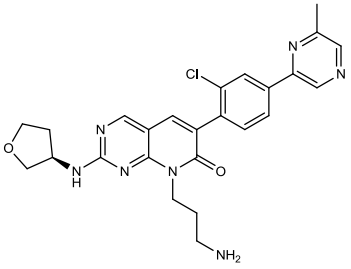
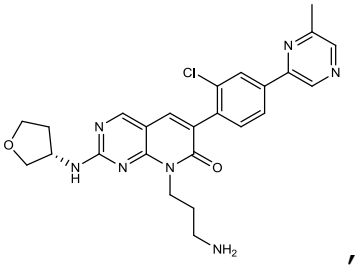
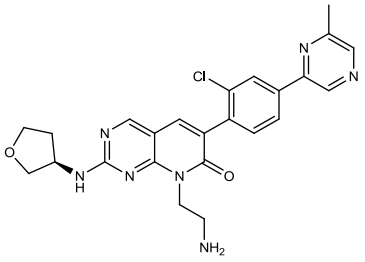
,

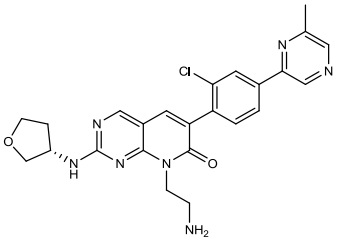
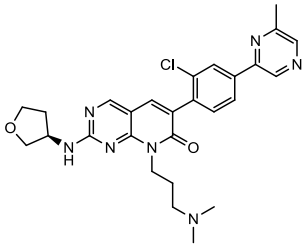
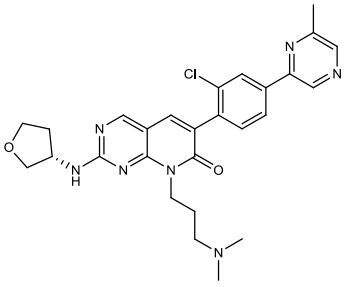

,

,

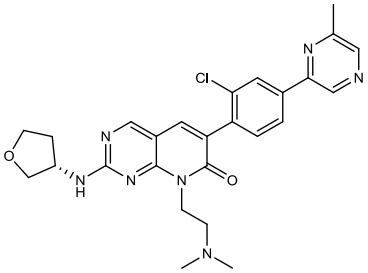
,

,

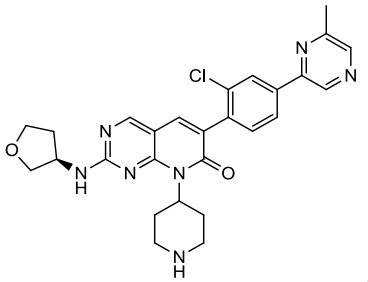
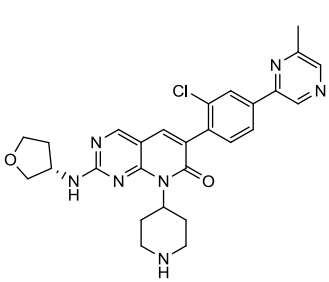
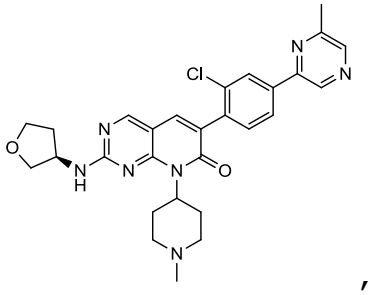

,

,

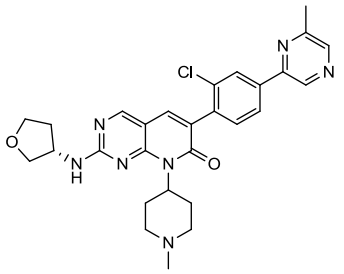
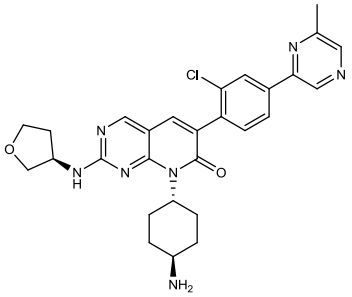
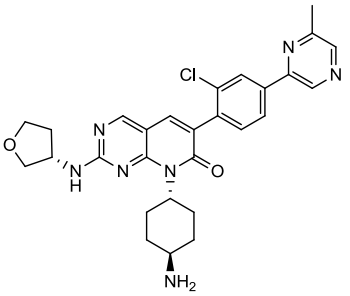

,

,

,

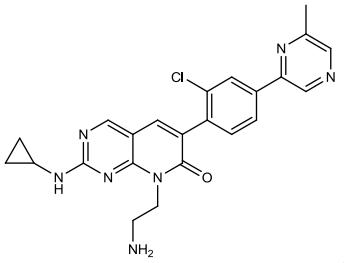
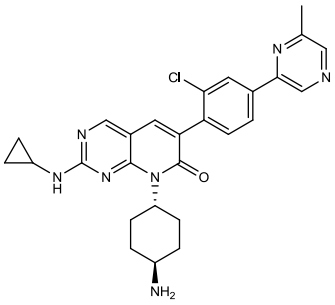
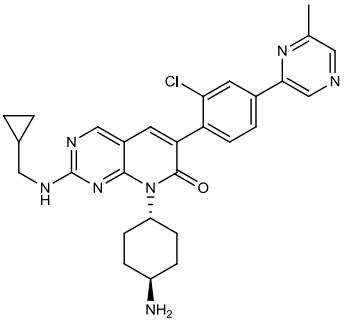

,

,

,

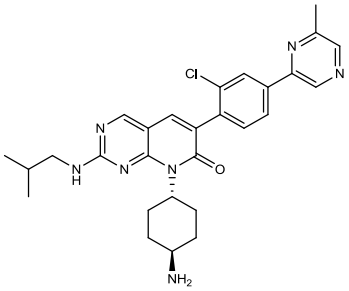
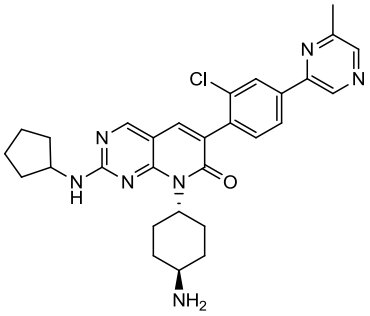
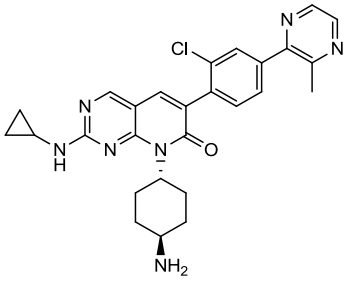

,

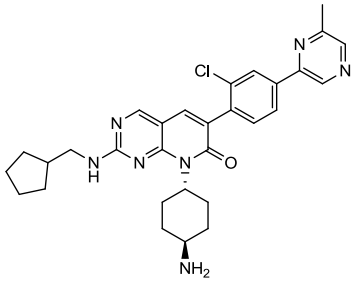
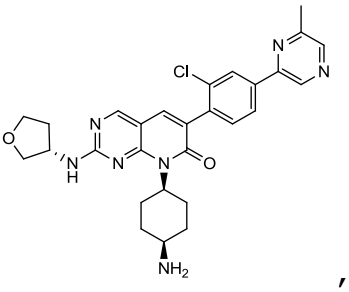
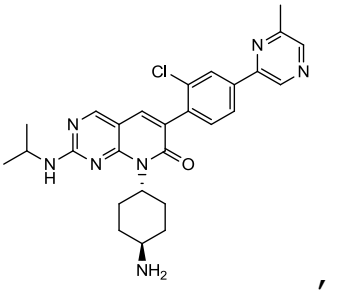
,

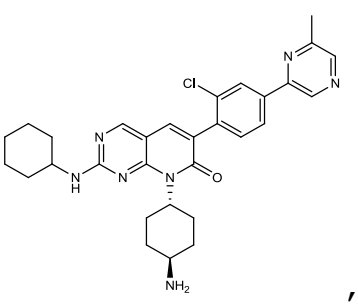
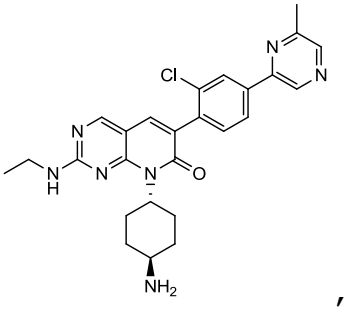
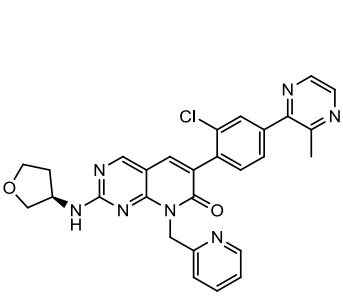

,

,

,


,

,

,


,

,

,


,

,

,

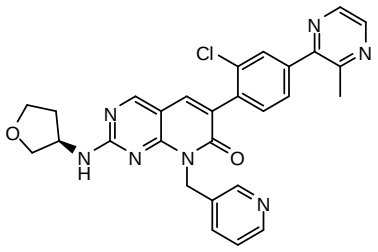
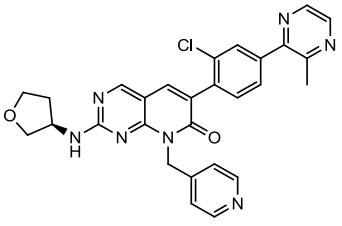
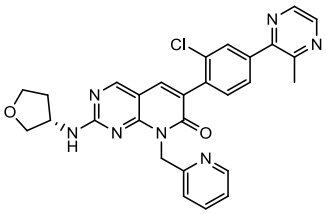
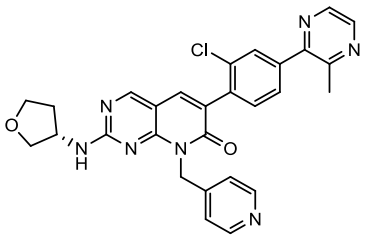
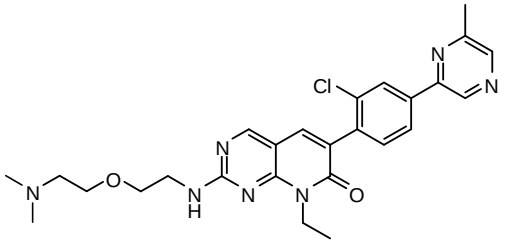
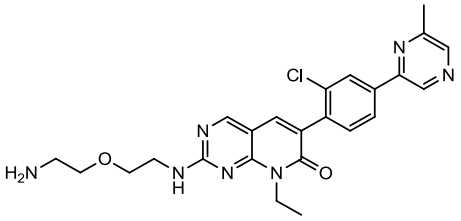
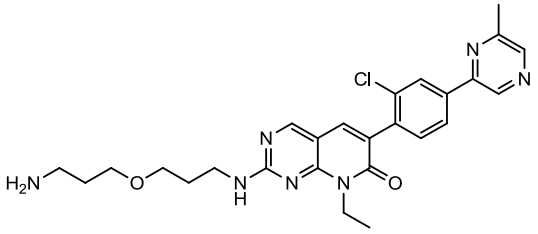
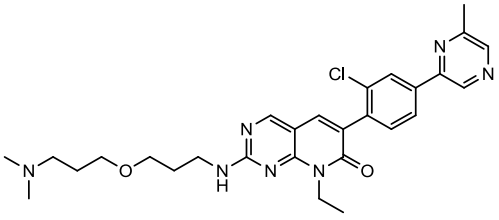
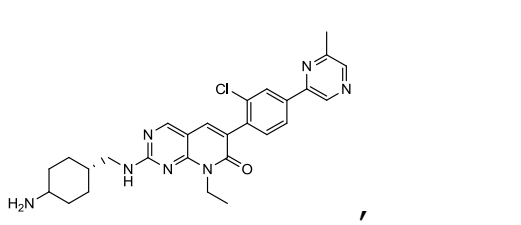
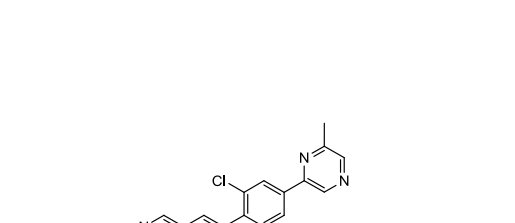

,

,

,

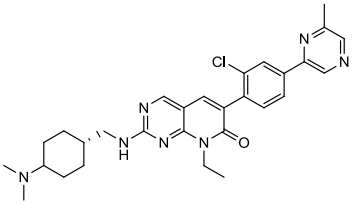
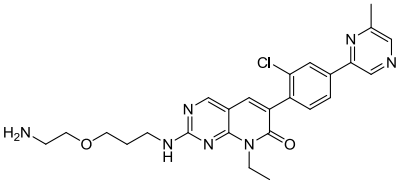
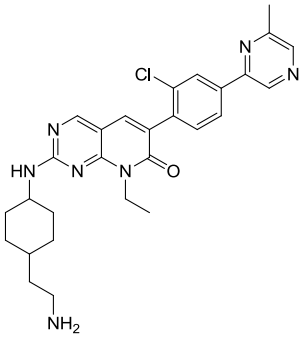

,

,

,

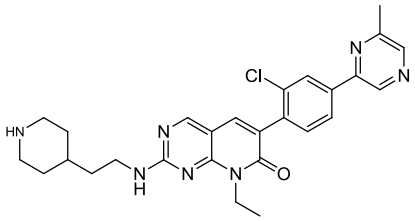
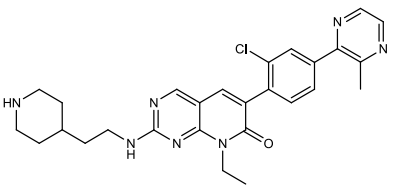
,

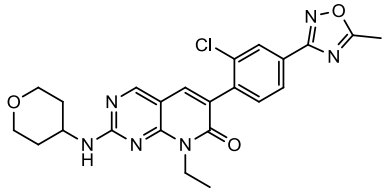
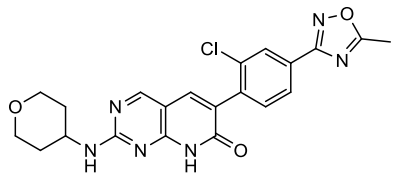
,

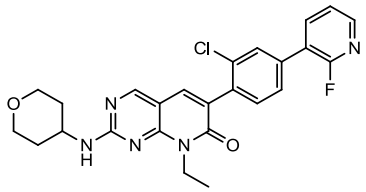
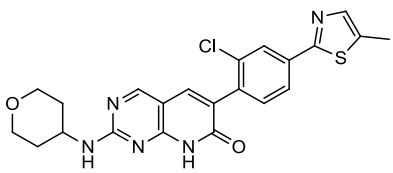
,

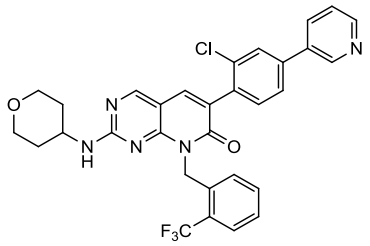
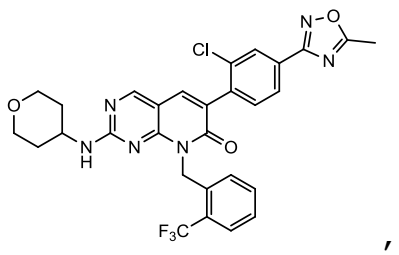

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

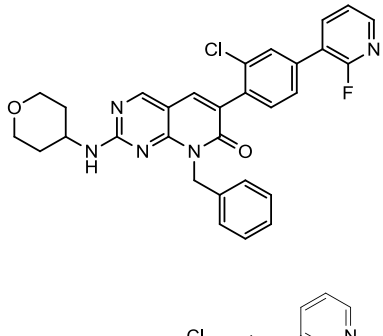
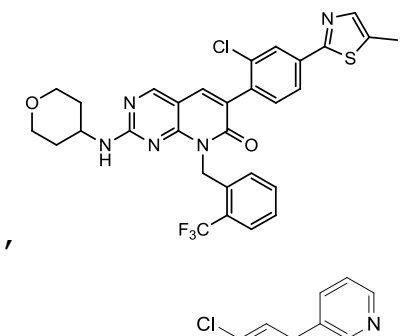
,

,

,

,

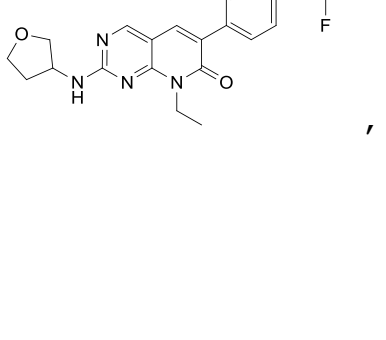
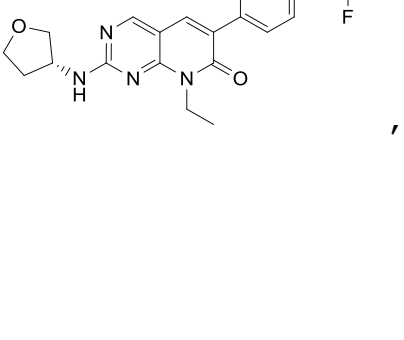

,

,


,

,


,

,

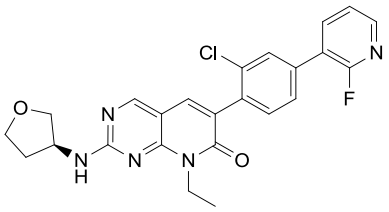
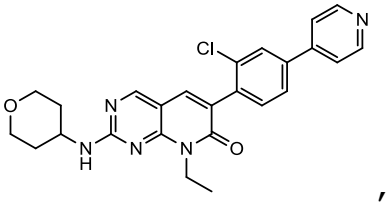
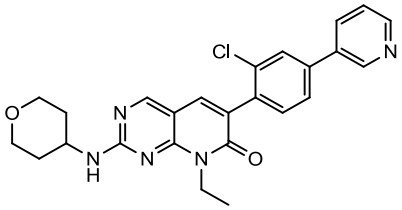
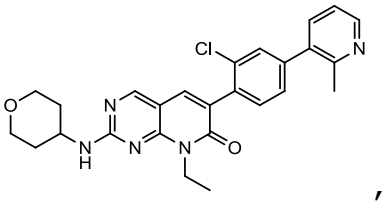
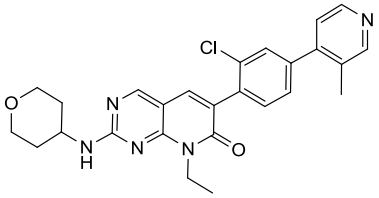
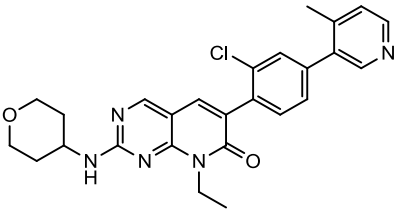
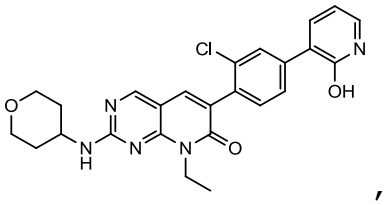
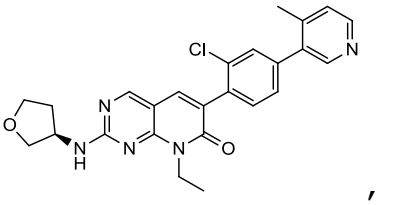
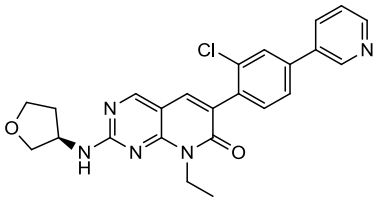
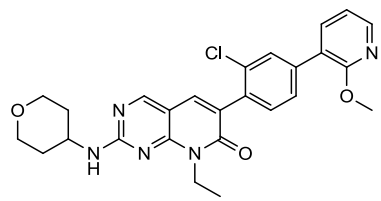
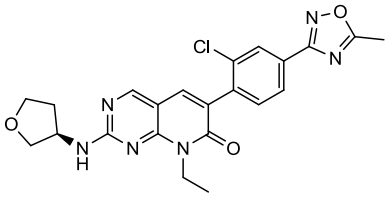
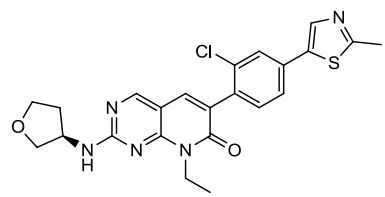
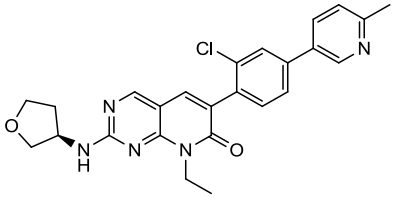
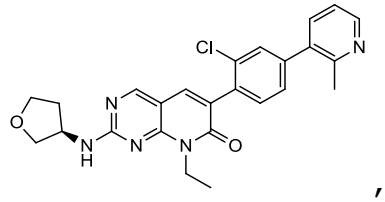

,

,

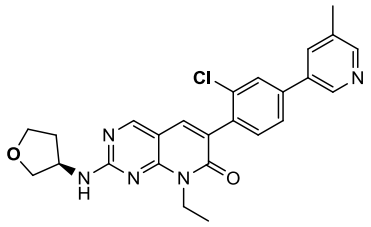
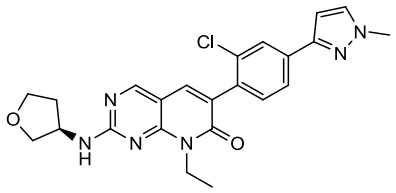

,

,

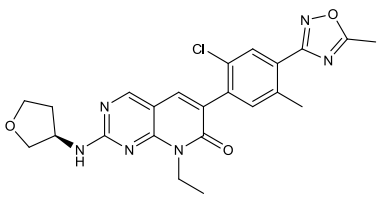
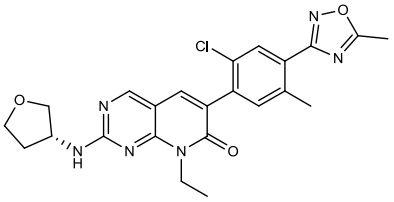

,

,

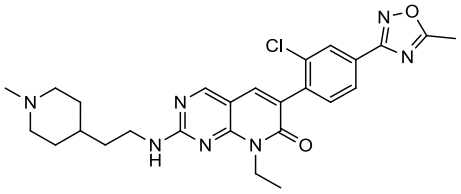
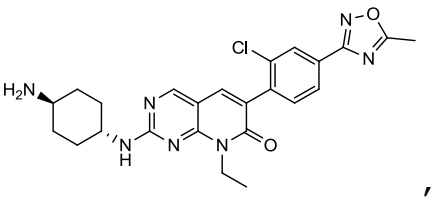
,

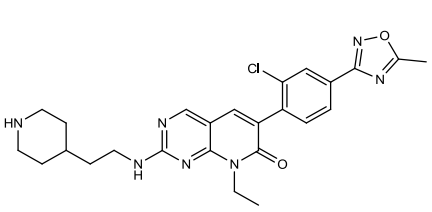
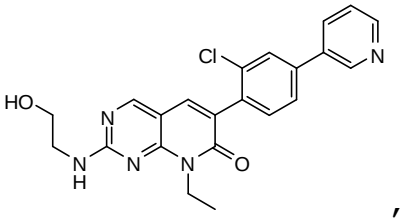
,

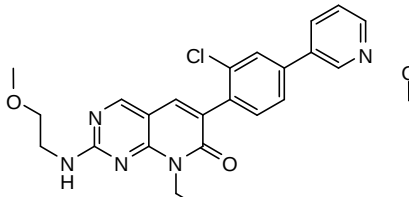
















,

,


,

,


,

,


,

,


,

,

,

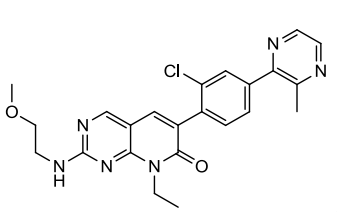
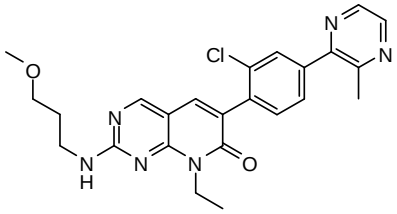
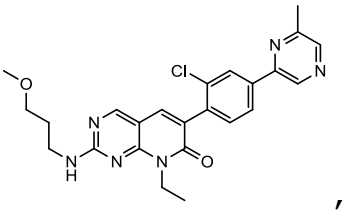
,

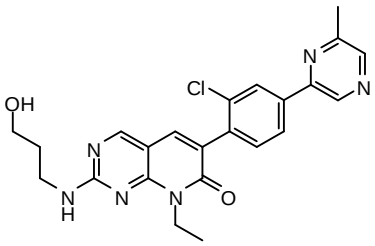
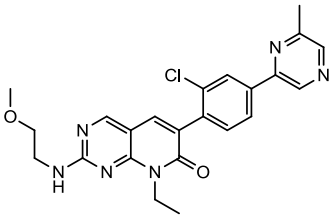
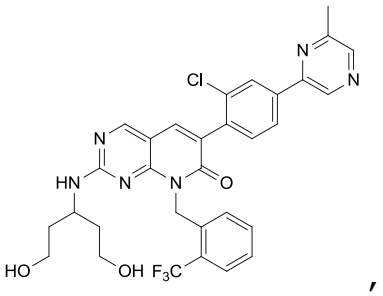
,

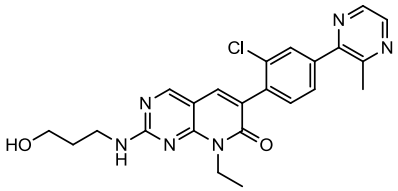
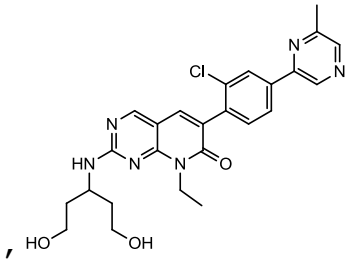
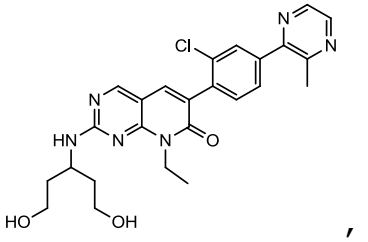
,

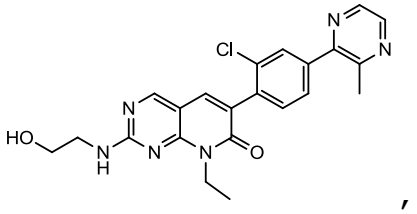
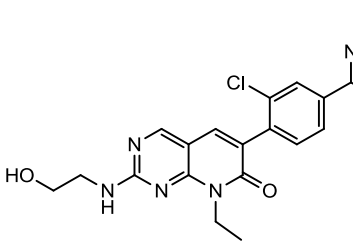
,

,

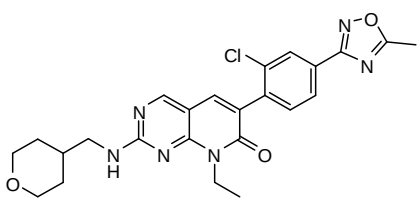
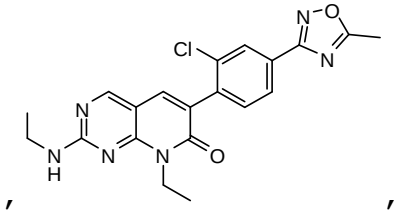

,

,

,

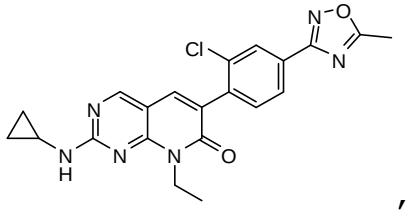
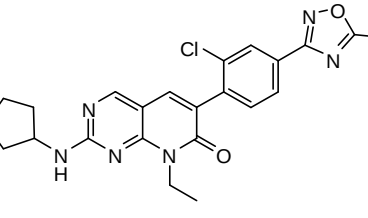

,

,

,


,

,

,


,

,

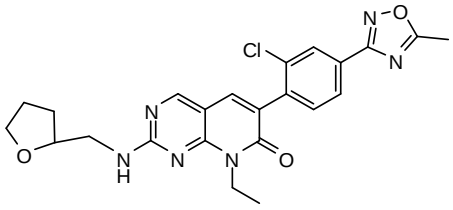
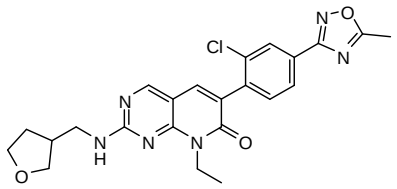
,

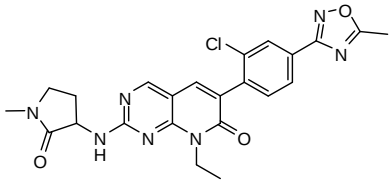
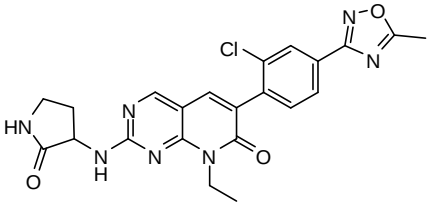

,

,

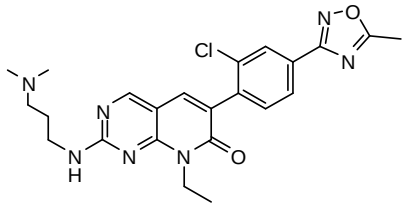
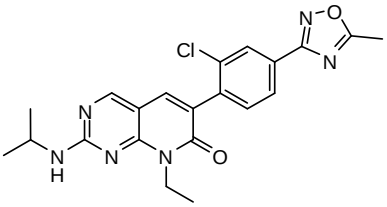

,

,

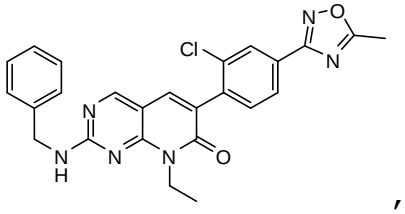
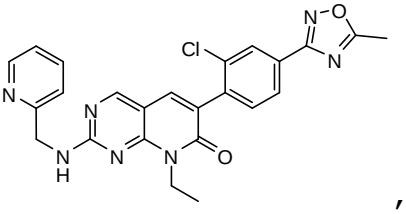
,

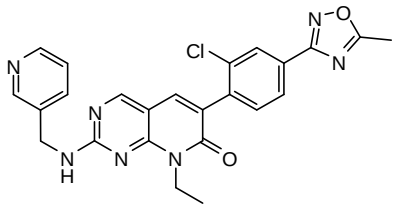
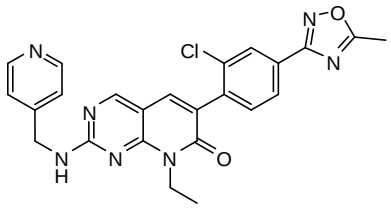
,

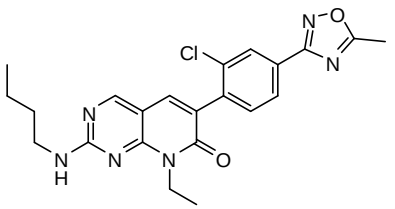
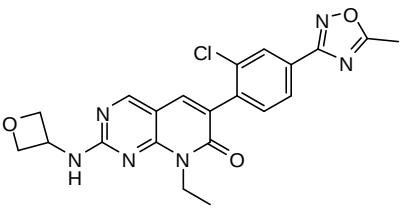



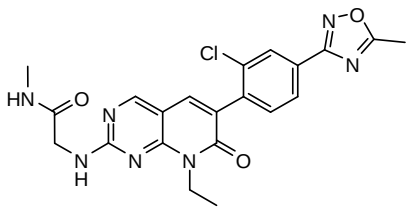
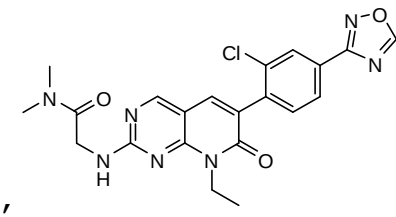



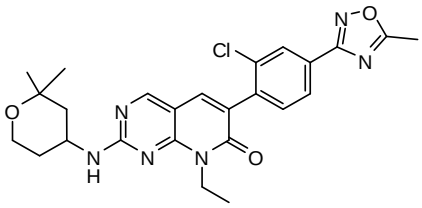
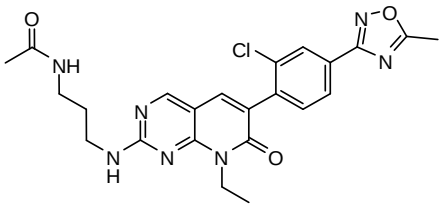



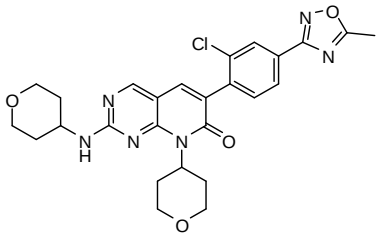
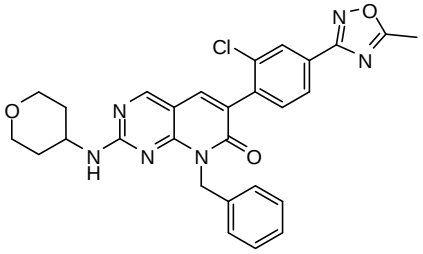



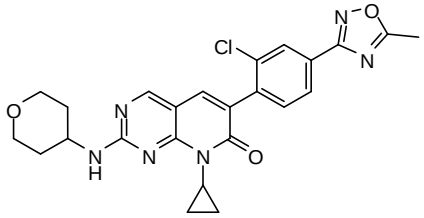
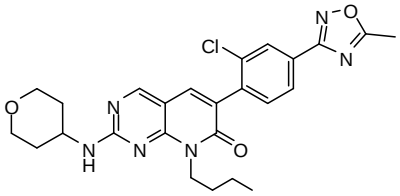



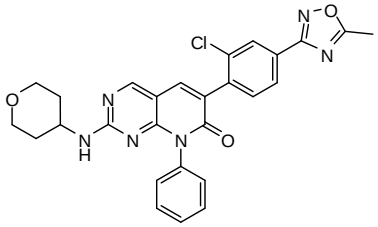
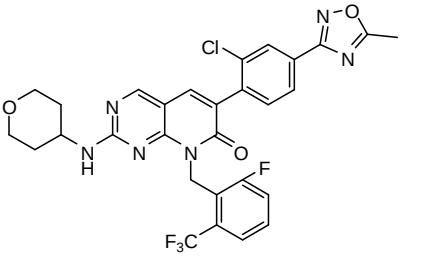



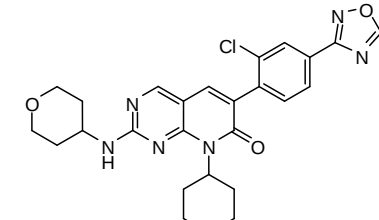




,

,


,

,

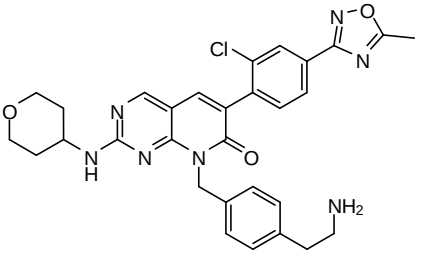

,

,

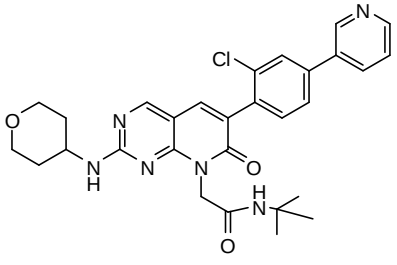
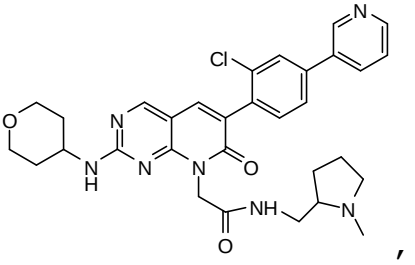

,

,

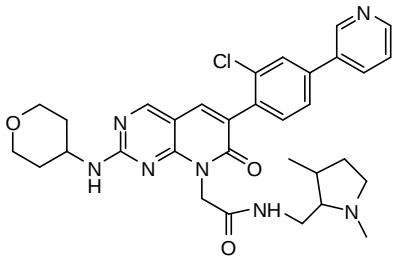
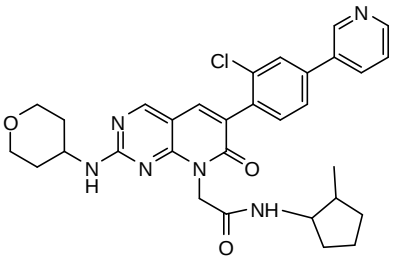

,

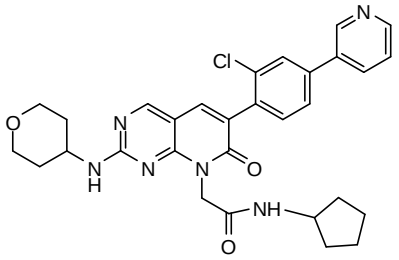
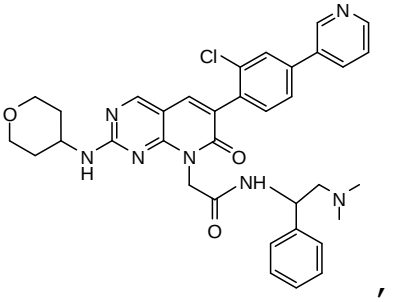
,

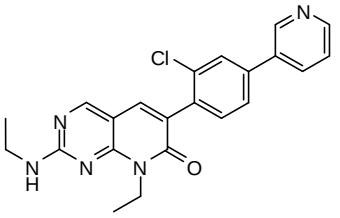
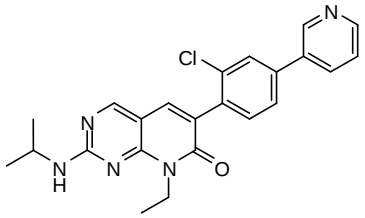
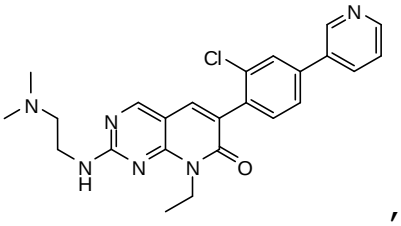
,

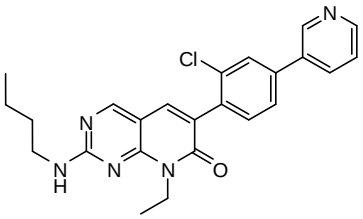
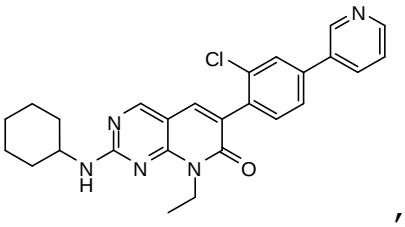
,

,

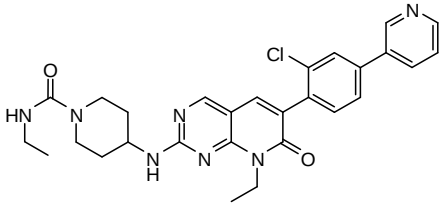
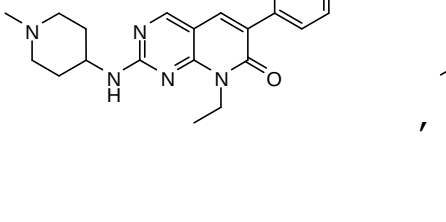
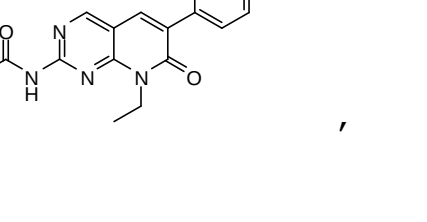

,

,


,

,


,

,


,

,

,


,

,

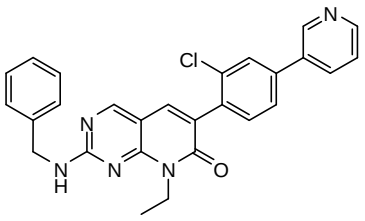
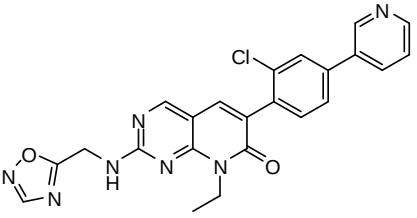

,

,

,

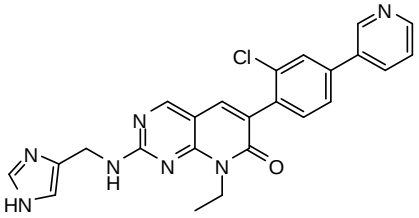
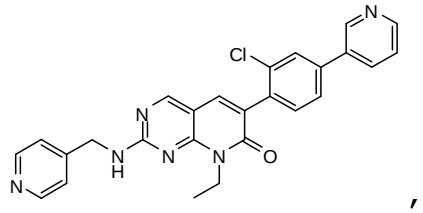
,

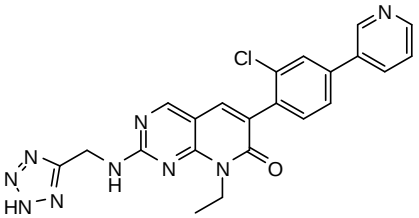
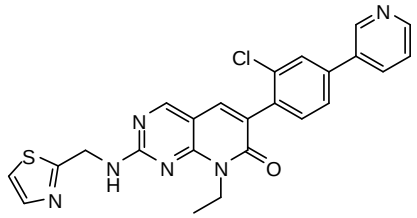
,

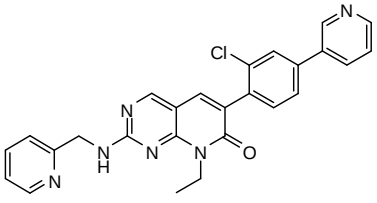
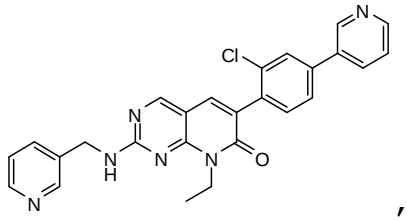
,

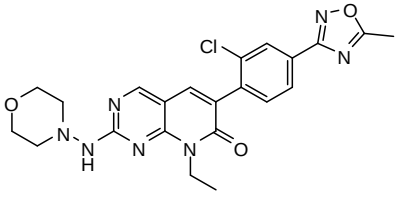
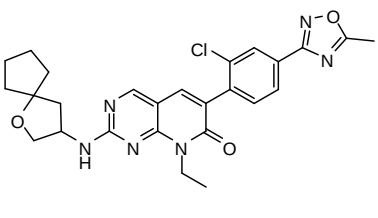
,

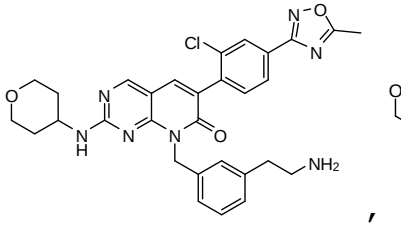
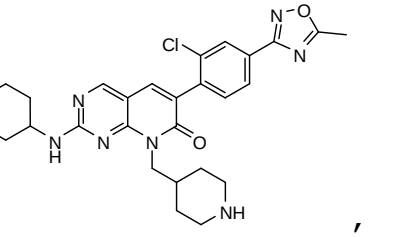

,

,


,

,


,

,

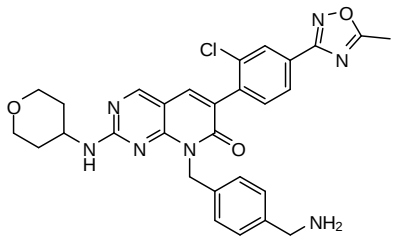
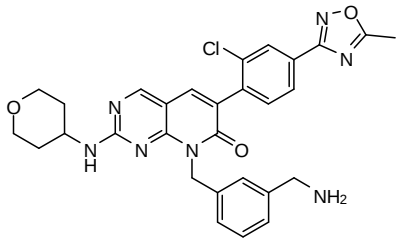

,

,

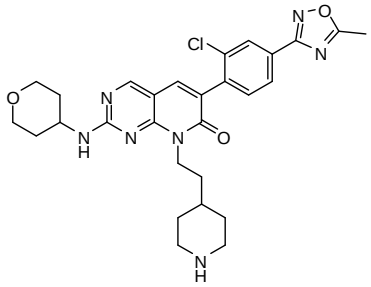
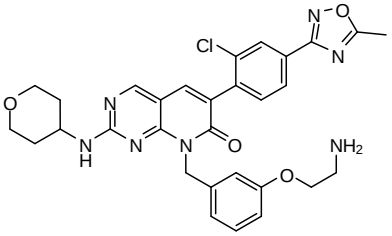

,

,

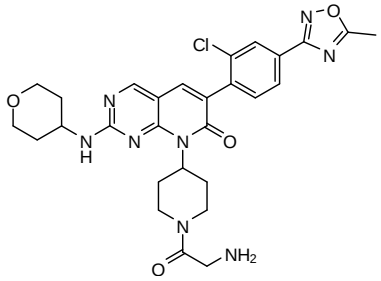
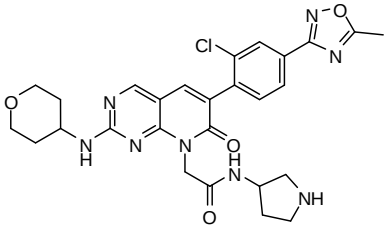

,

,

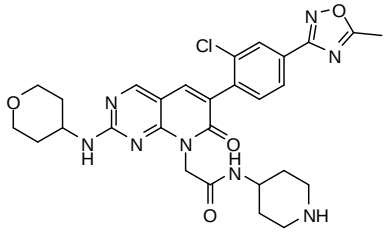
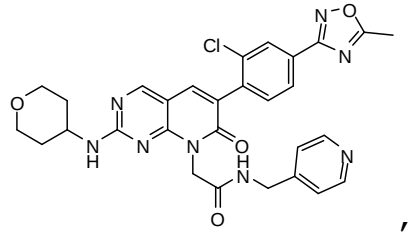
,

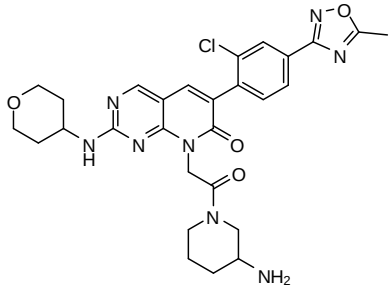
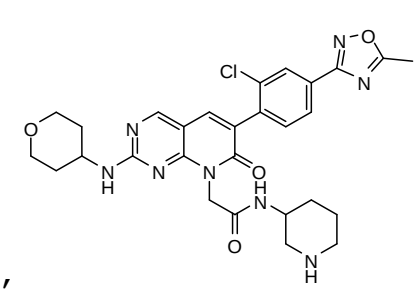
,


,

,


,

,

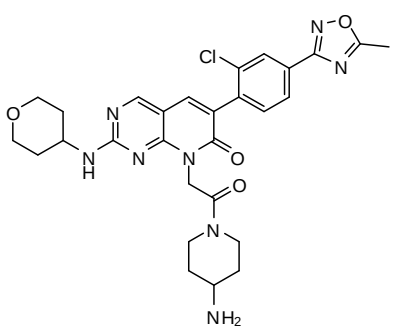
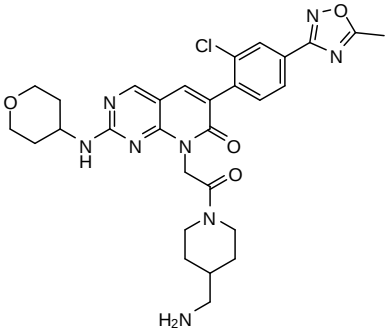
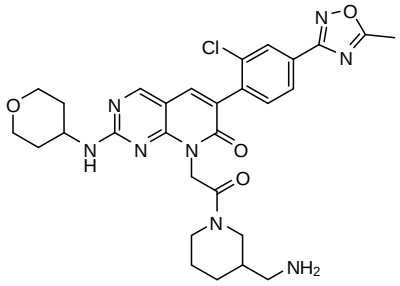
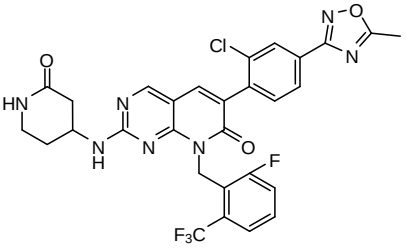
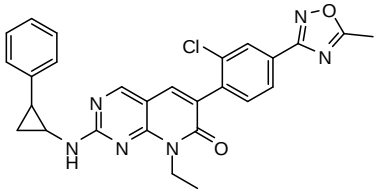
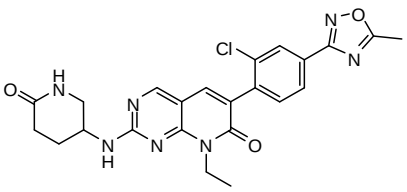
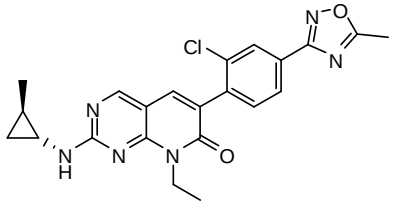
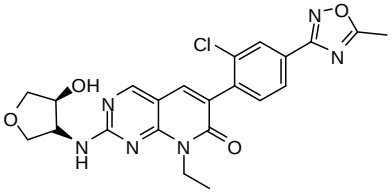
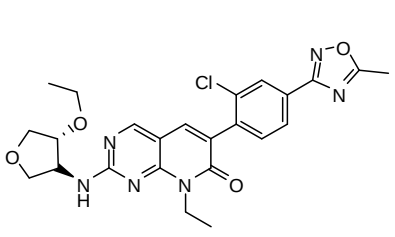
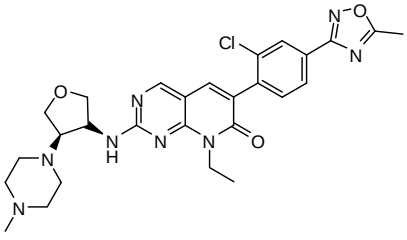

,

,

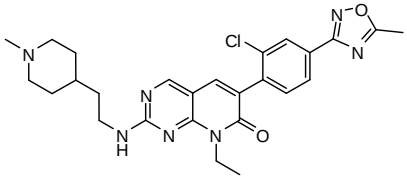
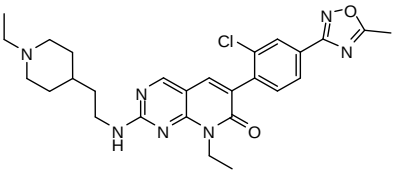

,

,

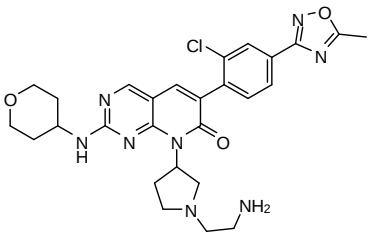
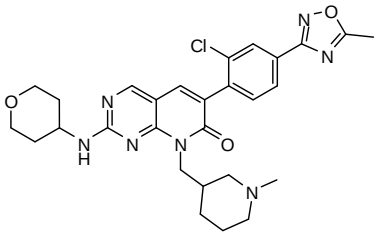

,

,

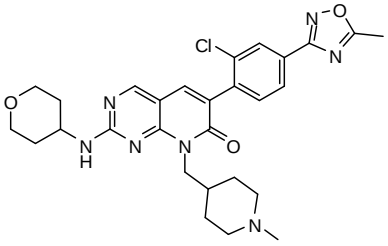
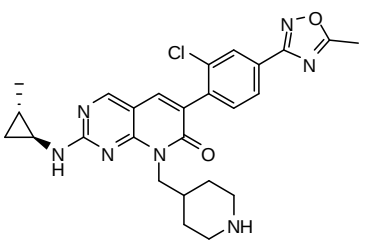
,

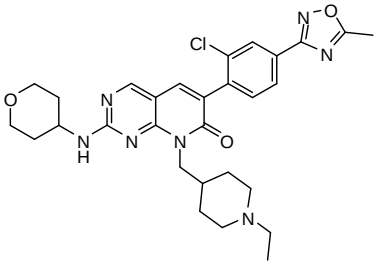
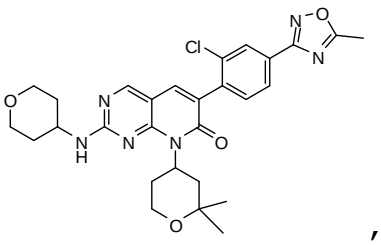
,

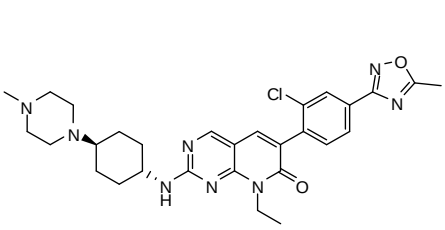
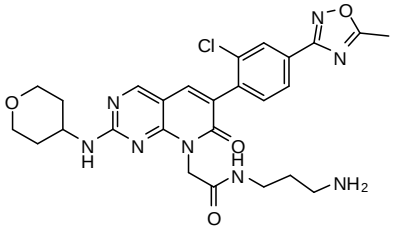











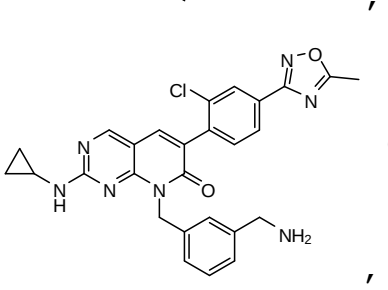
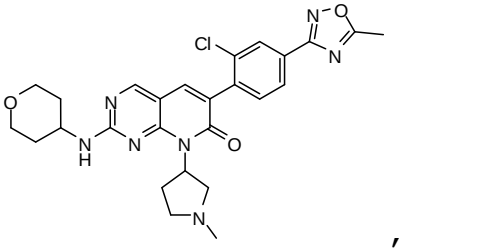



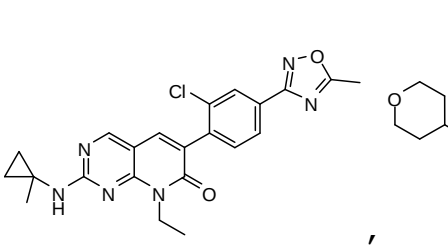

,

,


,

,

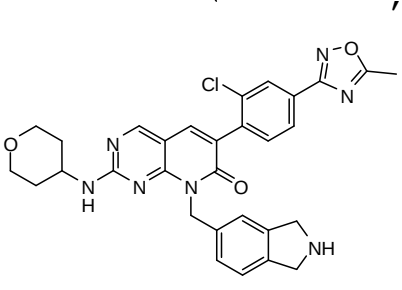

,

,

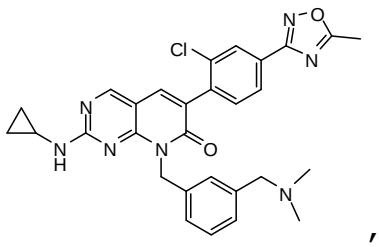
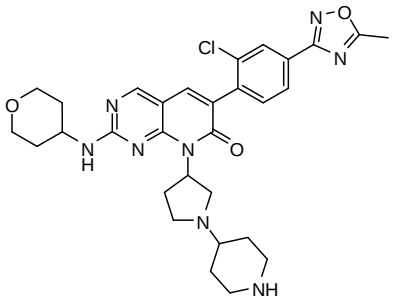
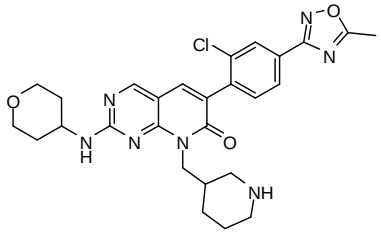

,

,


,

,


,

,

,

,

o una sal o N óxido farmacéuticamente aceptable de estos.

En la presente se proporcionan métodos para tratar el síndrome del X frágil 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) o síndrome del X frágil. 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 el síndrome del X frágil.

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, síndrome del X frágil) 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 el síndrome del X frágil. En algunas modalidades, la modulación de la morfología de la espina dendrítica y/o la función sináptica detiene o demora un mayor deterioro de síntomas asociados con el síndrome del X frágil. En algunas modalidades, la modulación de la morfología de la espina dendrítica y/o la función sináptica estabiliza o invierte los síntomas asociados con el síndrome del X frágil. 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 el síndrome del X frágil.

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 individuo que padece o se sospecha que tiene el síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil. 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 el síndrome del X frágil.

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 el síndrome del X frágil. 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 el síndrome del X frágil. 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 el síndrome del X frágil) 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 el síndrome del X frágil) 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 el síndrome del X frágil) 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 el síndrome del X frágil 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 el síndrome del X frágil invierte las anormalidades en la morfología de la espina dendrítica y/o función sináptica y evita el desarrollo del síndrome del X frágil.

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 el síndrome del X frágil). 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 el síndrome del X frágil) 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil) 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 síndrome del X frágil) 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 el síndrome del X frágil) 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 el síndrome del X frágil) 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 el síndrome del X frágil. 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 el síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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 síndrome del X frágil 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*.

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; publicación 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, PAK1 (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.

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

anteriores de PAK). Los efectores anteriores de 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 GTPasas 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 una o 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 síndrome del X frágil 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.

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.

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).

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 absorción 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 manteca de cacao.

Ejemplos de métodos de regímenes de dosificación y tratamiento

El inhibidor de PAK se usa opcionalmente en la preparación de medicamentos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de v 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 intervalo 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 opcionalmente 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 químicos 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 ál. (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 ál.* (1994), *J. Amer. Chem. Soc.*, 116: 2661; Oligocarbamatos, tal como se describen en Cho, *et ál.* (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 ál. (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 propiedades 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 identificación de los inhibidores de PAK potenciales también se puede determinar, por ejemplo, por ensayos *in cyto* de actividad de PAK en la presencia del inhibidor candidato. Se pueden usar varias líneas celulares y tejidos incluidas

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 micro picos 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 posteriores 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 algunos 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 ratones con retraso mental del X frágil 1 (FMR1) inactivado tienen defectos en el comportamiento y plasticidad sináptica de cantidades aumentadas de espina dendrítica y una abundancia de espinas largas e inmaduras. Véase por ej., Comery et ál., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:5401-04. Como PAK es un efector posterior del gen FMR1, los defectos se invierten tras el uso de transgenes negativos dominantes de PAK que inhiben la actividad de PAK endógena. Véase Hayashi et ál. (2007) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 104:11489-94. Por lo tanto, la identificación de inhibidores de PAK puede comprender administrar un candidato para ratones con FMR1 inactivado y observar la inversión de defectos de 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 interactiva 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.

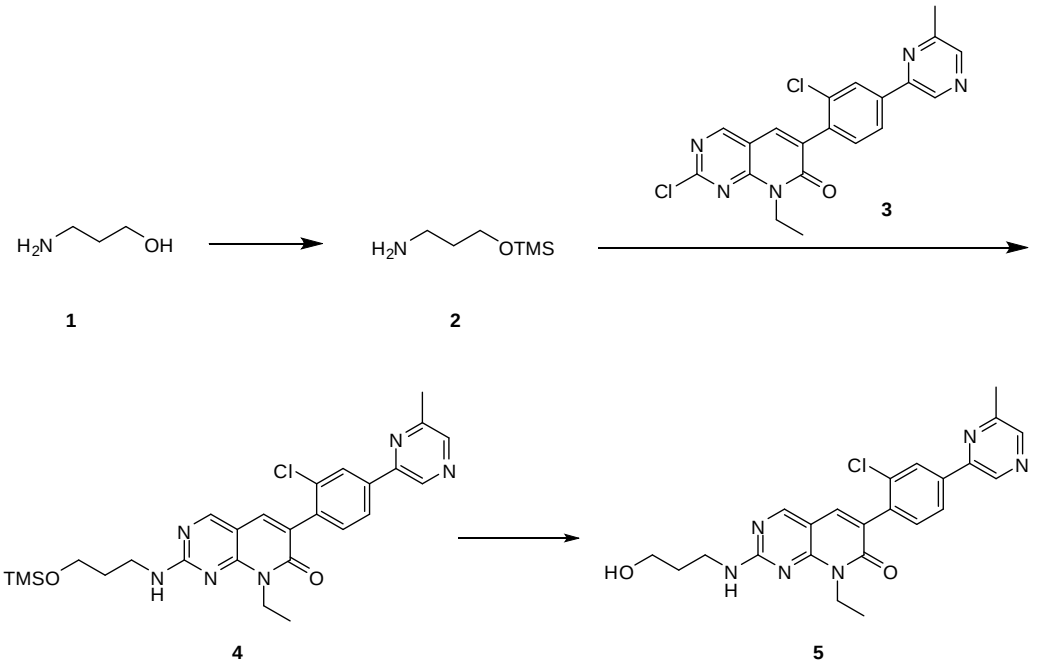
Gradiente HPLC: 25 mL/min, (0,01% HCL) agua:acetonitrilo; la forma del gradiente se optimizó para determinar separaciones individuales.

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 6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etil-2-((3-hidroxipropil)amino) pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (5)



Paso 1: Síntesis de 3-(trimetilsililoxi)propan-1-amina (2)

Se agregó TMSCl (3,2 mL, 25,4 mmol) a una solución de 3-amino-1-propanol (1,5 mL, 20,0 mmol), Et_3N (2,42 g, 24,0 mmol, 1,2 eq.) y DMAP (24 mg, 1 mol%) en CH_2Cl_2 (60 mL) a 15 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta rt y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con agua (30 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró a través de celite y se concentró para dar el compuesto **2** (2,63 g, 89%) como un líquido amarillo.

Paso 2: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etil-2-((3-((trimetilsilil)oxi)propil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (4)

Una mezcla de 2-cloro-6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etilpirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona **3** (0,5 g, 1,21 mmol), 3-((trimetilsilil)oxi)propan-1-amina (0,36 g, 2,42 mmol) **2** 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 **4** (0,5 g) como un sólido amarillo. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS m/z 523,10 $(M+H)^+$.

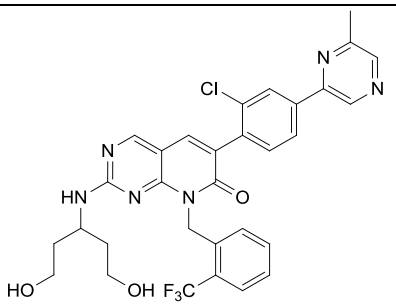
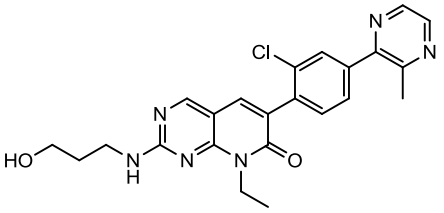
Paso 3: Síntesis de 6-(2-cloro-4-(6-metilpirazin-2-il)fenil)-8-etil-2-((3-hidroxipropil)amino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (5)

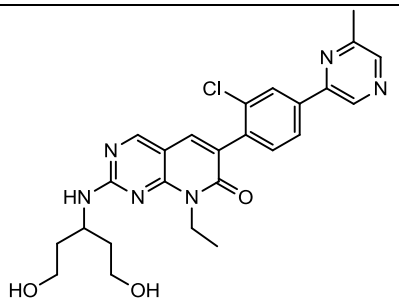
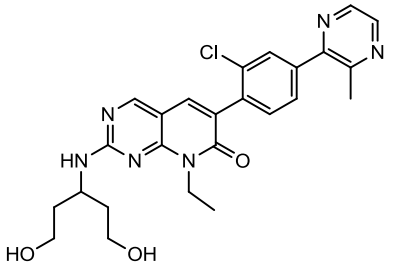
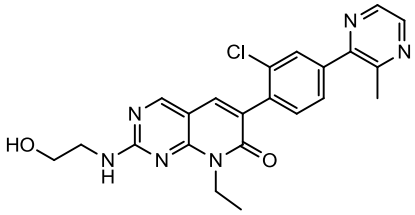
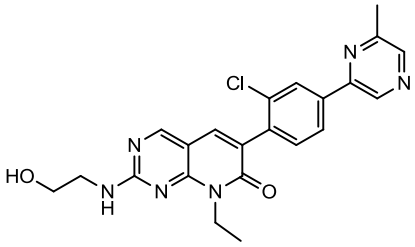
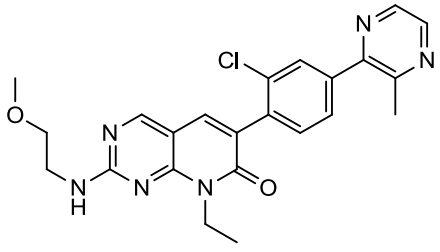
HCl-MeOH preparativa (10 mL, 4N) se agregó gota a gota a una mezcla del compuesto **4** (0,5 g, bruto) en MeOH (5 mL). La mezcla se agitó durante la noche bajo N_2, se concentró y purificó por HPLC prep. para proporcionar **5** (107 mg). LCMS m/z 451,2 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) □□ 9,17 (s, 1H),

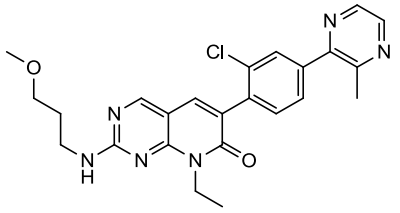
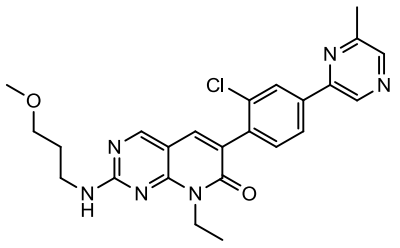
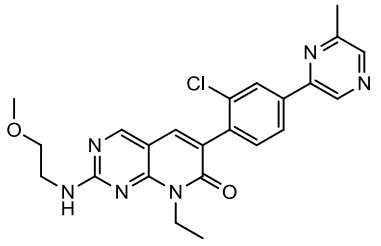
8,76 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,37-8,35 (br, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57-7,55 (dd, 1H), 4,33 (br, 2H), 3,53-3,48 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 1,76-1,70 (br, 2H), 1,24-1,20 (t, 3H).

Los compuestos de la Tabla 1 se fabricaron usando el método descrito en el Ejemplo 1 usando el fenilacetato, aldehído y amina apropiados. Los compuestos se obtuvieron generalmente luego de la purificación por HPLC prep.

Tabla 1:

Ej.	Estructura	MW	Método	*m/z*	Rt
2		625,1	A	625,4	3,50
3		450,9	A	451,2	2,57

4		495,0	A	495,3	2,53
5		495,0	A	495,0	2,32
6		436,9	A	437,2	2,45
7		436,9	A	437,1	2,76
8		450,9	A	451,0	3,00

9		465,0	A	465,2	3,13
10		465,0	E	465,1	1,11
11		450,9	A	451,2	3,30

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)	$\left\{ 1 - \frac{(\text{Relación de emisión} \times F_{\text{Pos}}) - C_{\text{Pos}}}{(C_{\text{Pos}} - C_{\text{Neg}}) + [\text{Relación de emisión} \times (F_{\text{Pos}} - F_{\text{Neg}})]} \right\} * 100$
% de inhibición	$\left\{ 1 - \frac{\%\ \text{Fos}_{\text{Muestra}}}{\%\ \text{Fos}_{\%\ \text{Inhibición}\ 0\%}} \right\} * 100$
Z: (usando valores de relación de emisión)	$1 - \frac{3*\text{Stdev}_{\%\ \text{Fos}\ 0\%} + 3*\text{Stdev}_{\%\ \text{Inhibición}}}{\text{Promedio}_{\%\ \text{Fos}\ 0\%} - \text{Promedio}_{\%\ \text{Inhibición}}}$
Diferencia entre puntos de datos (solo punto único)	$\lvert \%\ \text{Inhibición}_{\text{Punto 1}} - \%\ \text{Inhibición}_{\text{Punto 2}} \rvert$
Interferencia de reacción de desarrollo (DRI) (son control ATP)	$\frac{\text{Relación de Emisión}_{\text{DRI}\ 0\%}}{\text{Relación de Emisión}_{\%\ \text{Fos}\ 0\%}}$
Interferencia de fluorescencia de compuesto de prueba (TCFI) (verificar tanto la emisión de coumarina como fluoresceína)	$\frac{FI_{\text{TCFI}\ 0\%}}{FI_{\%\ \text{Inhibición}\ 0\%}}$

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/Thr 19	48,5	50	Estaurosporina	3,00
PAK2 (PAK65)	Ser/Thr 20	89	75	Estaurosporina	30,0
PAK3	Ser/Thr 20	101	100	Estaurosporina	15,3
PAK4	Ser/Thr 20	3	5	Estaurosporina	9,71

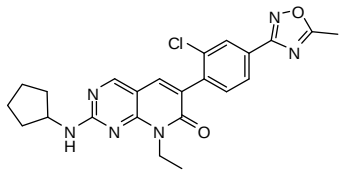
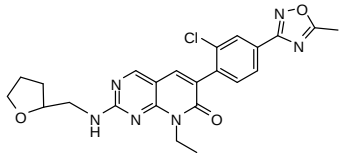
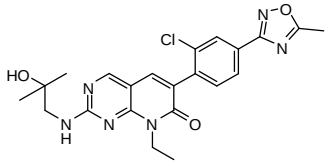
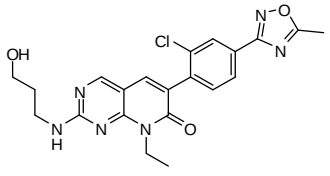
Tabla: IC50 de Inhibición de PAK

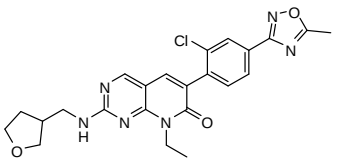
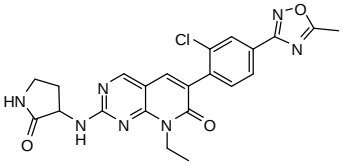
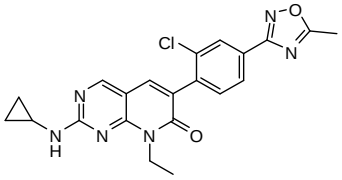
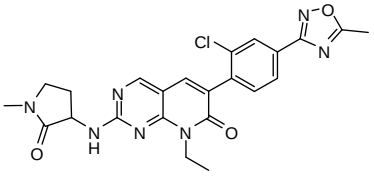
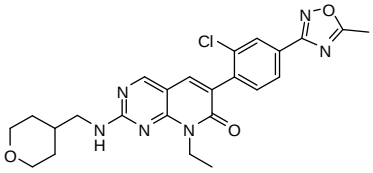
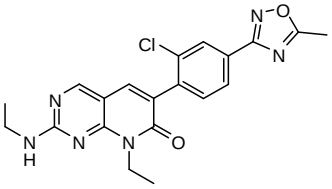
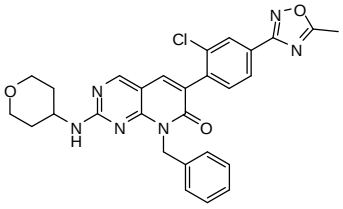
Ejemplo	**IC50 de PAK1 (nM)**	**IC50 de PAK2 (nM)**	**IC50 de PAK3 (nM)**	**IC50 de PAK4 (nM)**
1	B	B	B	D
2	B	B	B	D
3	B	B	B	D
4	C	B	C	D
5	C	C	C	D
6	B	B	B	D
7	B	B	B	D
8	B	B	C	D
9	B	B	C	D
10	B	B	B	D
11	B	B	C	D

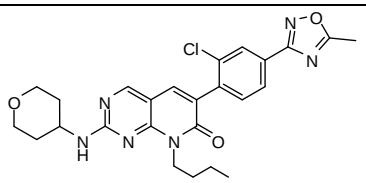
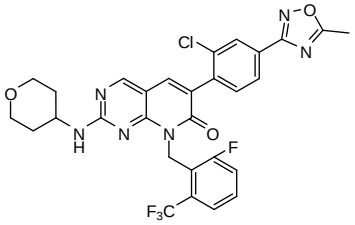
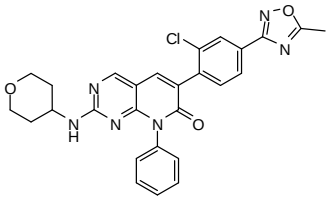
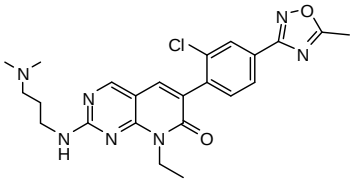
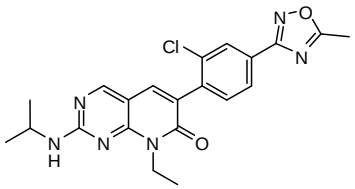
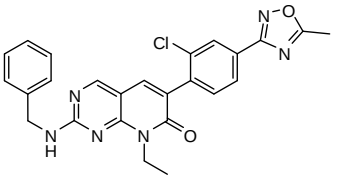
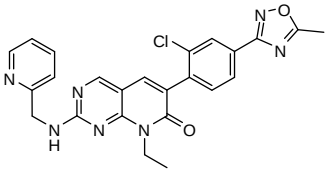
A, IC50 < 50 nM; B, 50 nM $\leq$ IC50 $\leq$ 500 nM; C, 0,5 µM < IC50 < 5 µM; D, IC50 $\geq$ 5 µM

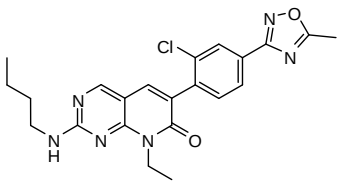
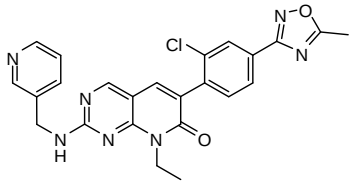
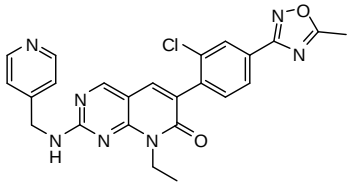
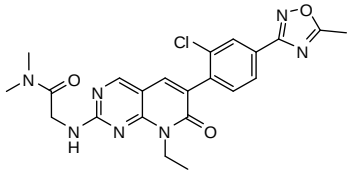
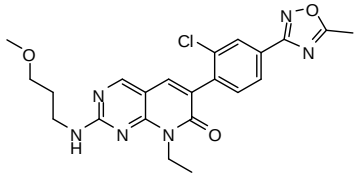
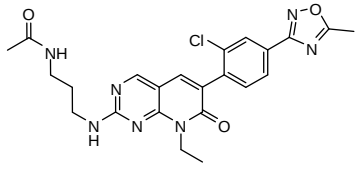
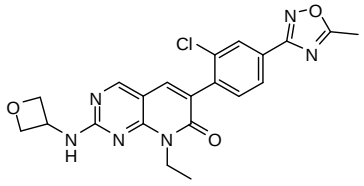
Ejemplo 3: Ensayo de inhibición de PAK in vitro adicional

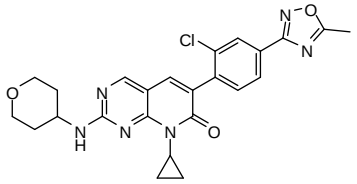
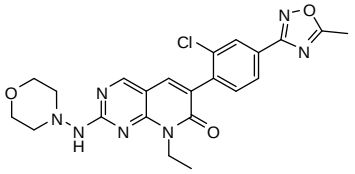
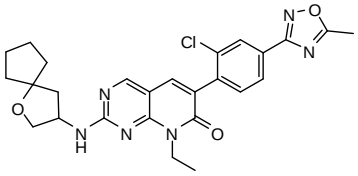
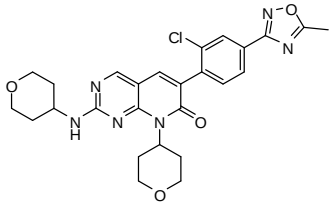
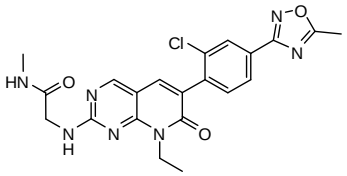
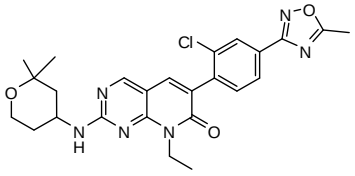
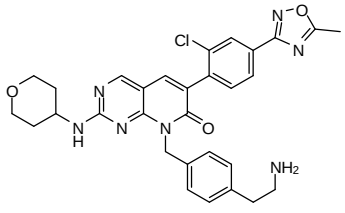
Se realizaron ensayos de inhibición similares de PAK1 y PAK4 in vitro en compuestos para el tratamiento del síndrome del X frágil, pero en concentraciones de ATP de 10uM y 1mM. Los resultados están enumerados en la tabla más abajo.

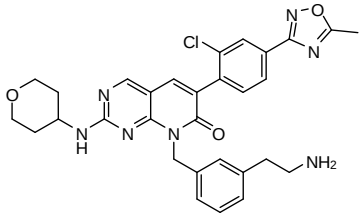
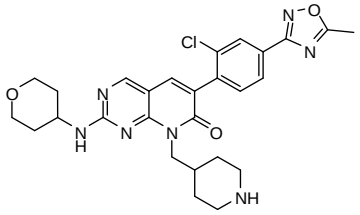
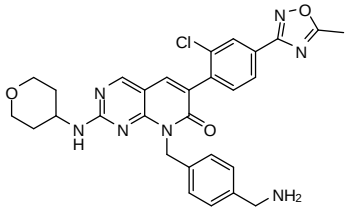
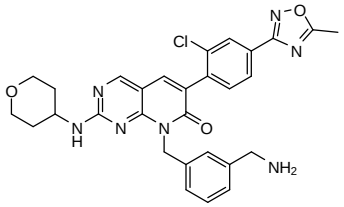
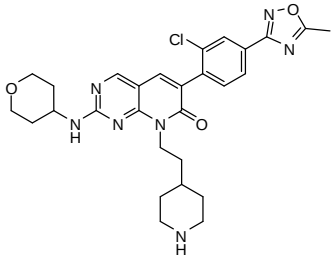
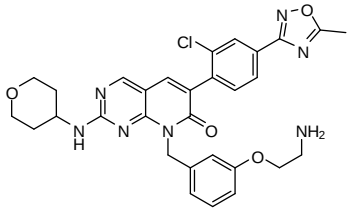
Compuesto	IC50 de PAK1 (10 µM ATP)	IC50 de PAK1 (1 mM ATP)	IC50 de PAK4 (10 µM ATP)
	C	D	C
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D

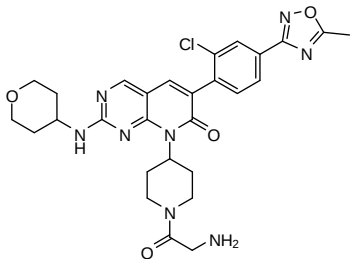
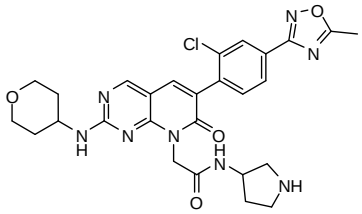
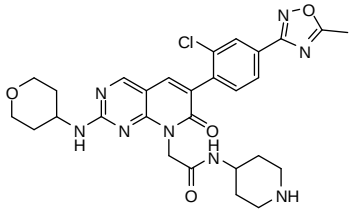
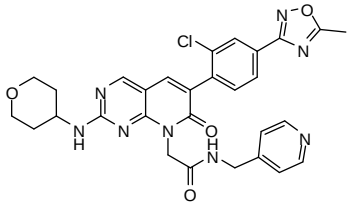
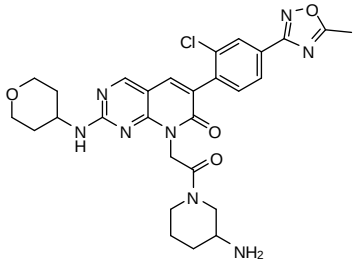
	C	D	D
	D	D	D
	B	D	D
	D	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D

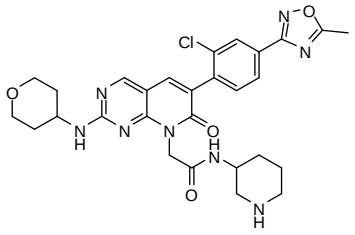
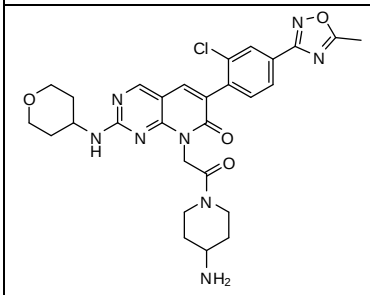
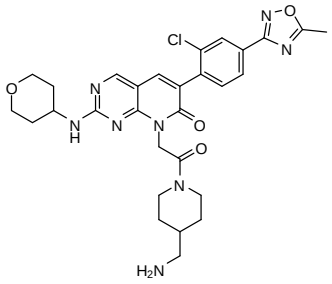
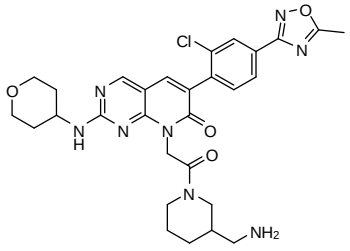
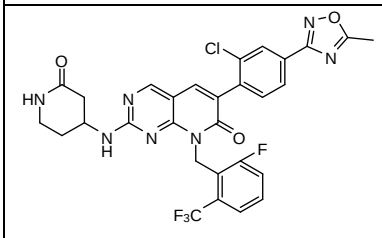
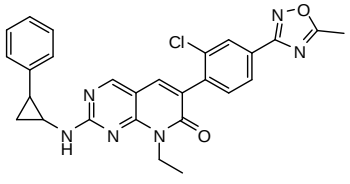
	B	D	D
	B	C	D
	B	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D
	C	D	D

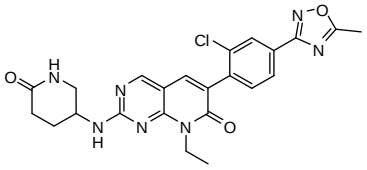
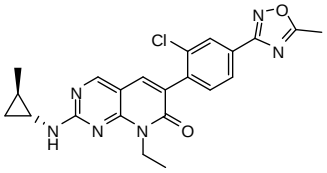
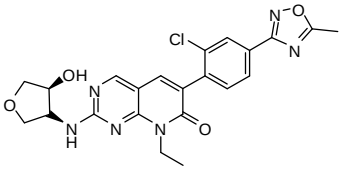
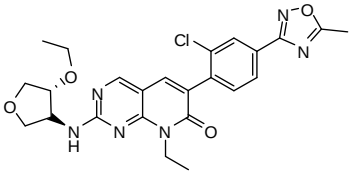
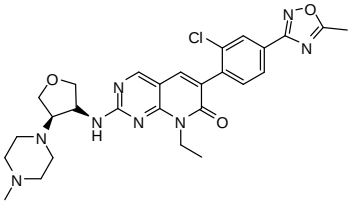
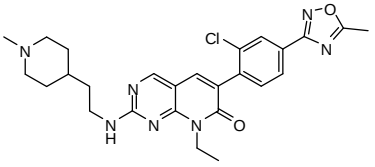
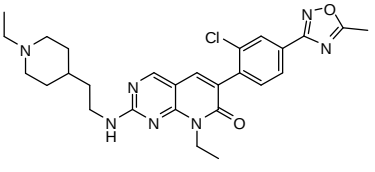
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	D	D	B
	C	D	D
	C	D	D
	B	D	D

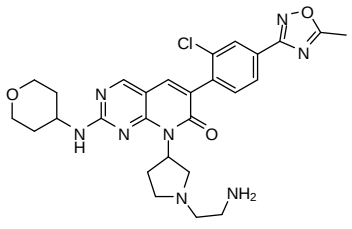
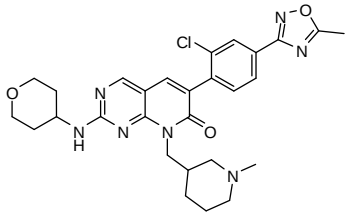
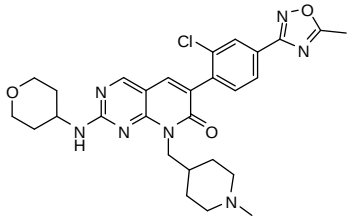
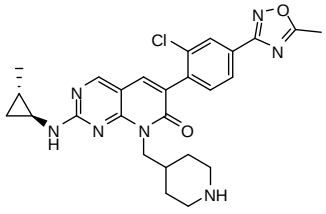
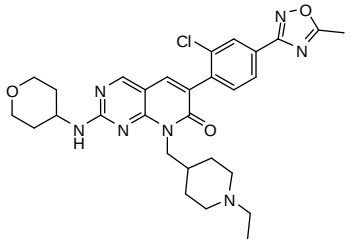
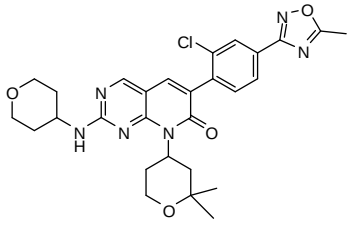
	B	D	D
	C	D	D
	C	D	C
	B	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	A	C	D

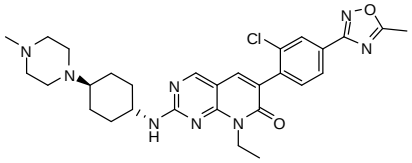
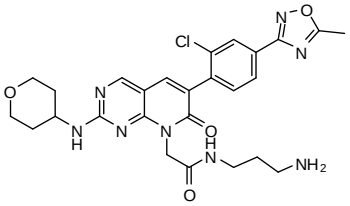
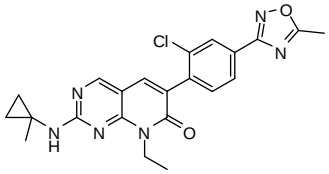
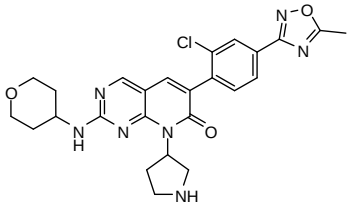
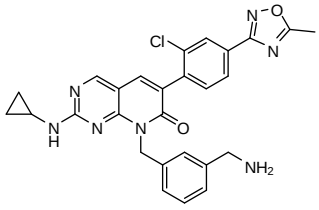
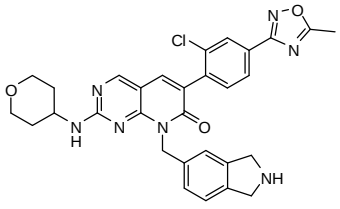
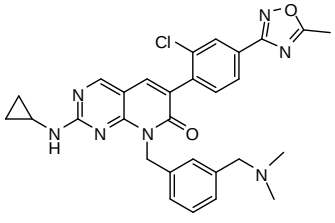
	A	B	D
	A	C	D
	A	B	D
	A	B	D
	A	C	D
	A	C	D

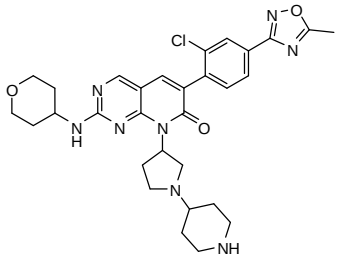
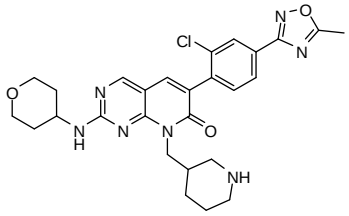
	B	D	D
	B	D	D
	C	D	D
	B	D	D
	B	D	D

	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

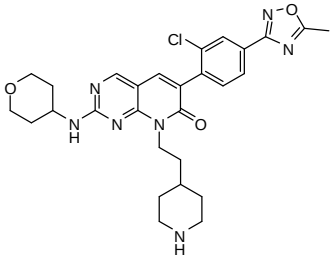
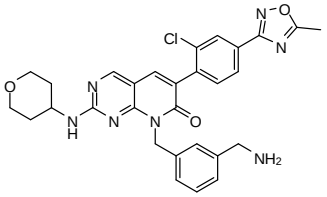
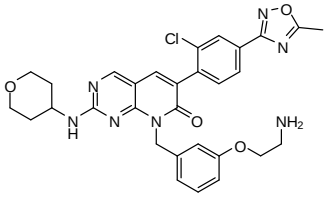
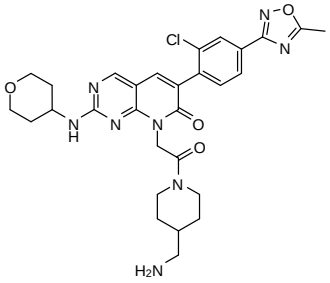
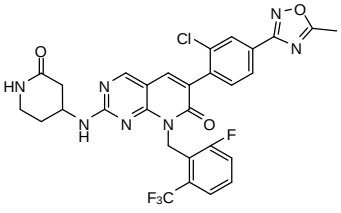
	B	D	D
	B	D	D
	B	D	D
	A	C	D
	B	D	D
	A	C	D

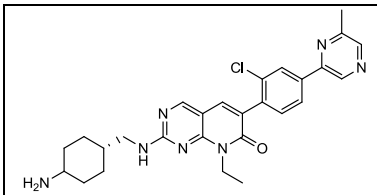
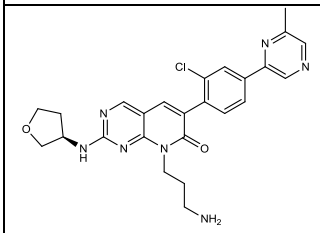
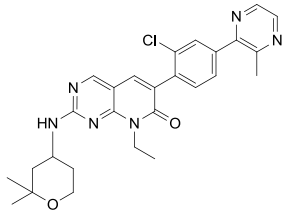
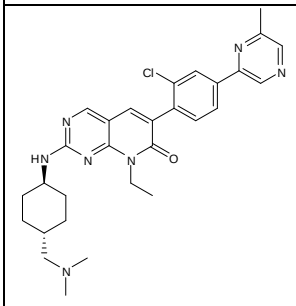
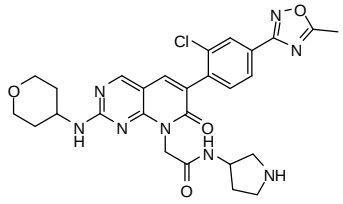
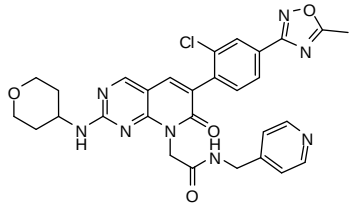
	C	D	D
	A	C	D
	C	D	D
	C	D	D
	A	C	D
	B	D	D
	B	C	D

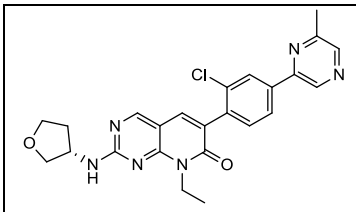
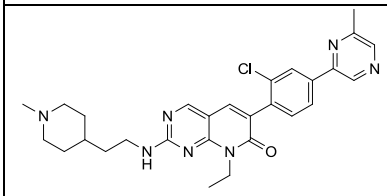
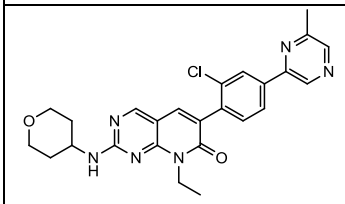
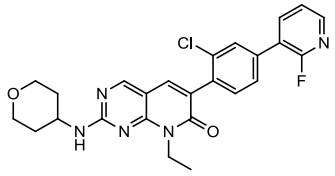
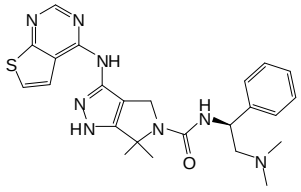
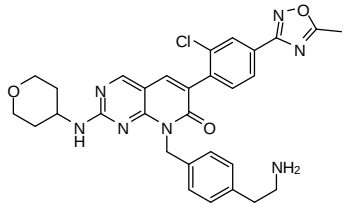
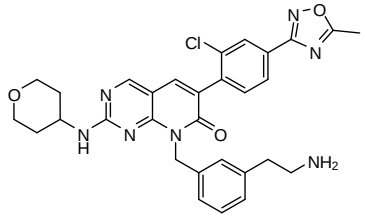
	B	D	D
	B	D	D

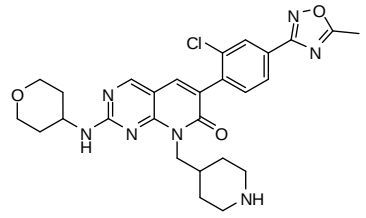
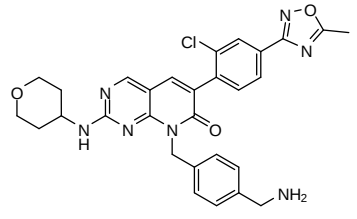
Ejemplo 4: Ensayo celular *In Vitro* p-PAK1(S144) y p-MEK1(S298)

Algunos de los compuestos para el tratamiento del síndrome del X frágil 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 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 5: 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 friega y se lava con etanol. Las cortezas 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 imaginología 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 6: Composiciones farmacéuticas

Ejemplo 6a: 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 6b: 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 6c: 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 6d: 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 (Inversina ®, 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 6e: 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 6f: 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 6g: 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 6h: 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 6i: 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.

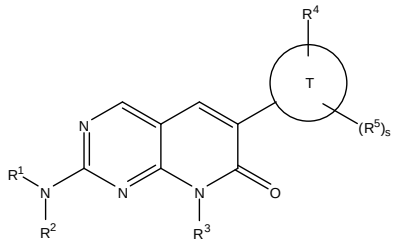
Aunque se mostraron y describieron algunas modalidades de la presente descripción, dichas modalidades se proporcionan solo a modo de ejemplo. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance de la presente descripción y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas

reivindicaciones y sus equivalentes se encuentren cubiertos de ese modo.

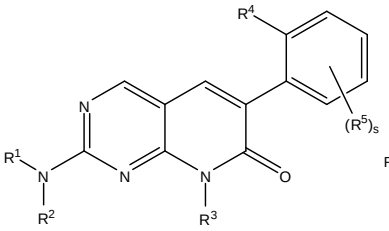
REIVINDICACIONES

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

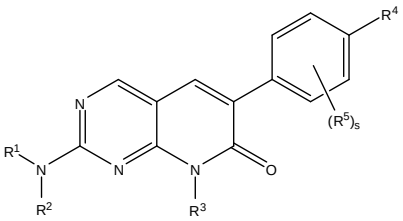
1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal o N-óxido de este farmacéuticamente aceptable.



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 sustituido con –OH, -OMe, -SH, -SMe o halógeno;

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;

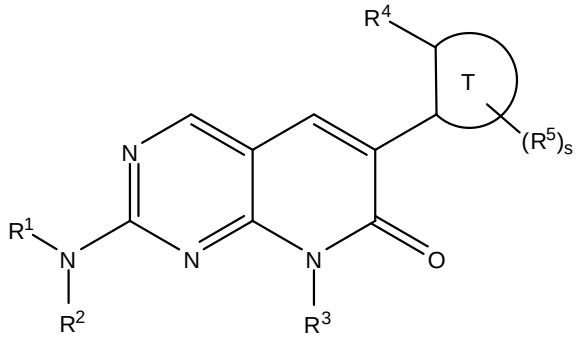
cada R^{10} es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

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.

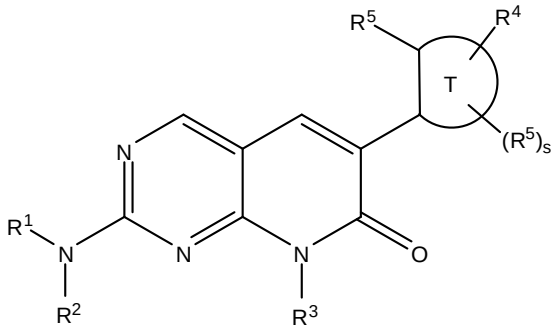
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de la Fórmula I.

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;

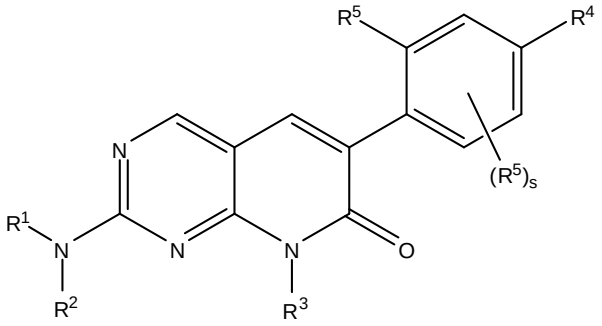
donde s es 0-3.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde el anillo T se selecciona de 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.

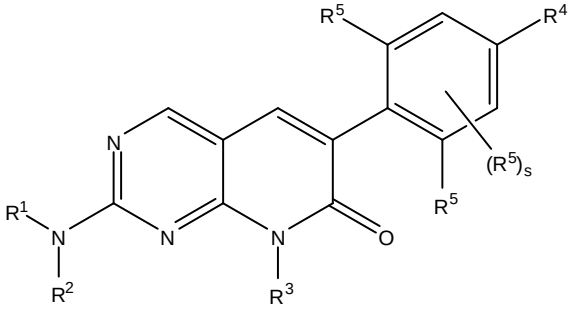
8. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la estructura de la Fórmula IIIa.



Fórmula IIIa;

donde s es 0-3.

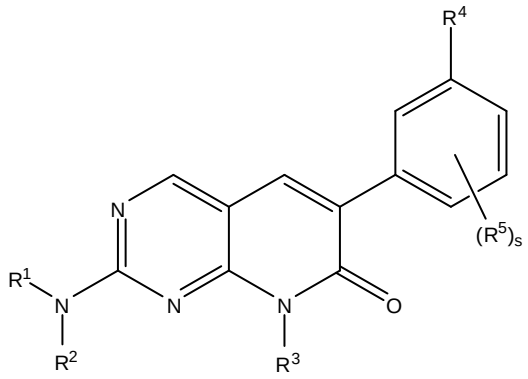
9. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la estructura de la Fórmula IIIb:



Fórmula IIIb;

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 sustituido con –OH, -OMe, -SH, -SMe o halógeno;

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, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OCF_3$, $-OCH_2F$, $-OCF_2H$, $-CF_3$, $-SR^8$, $-NR^{10}S(=O)_2R^9$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-S(=O)R^9$, $-S(=O)_2R^9$, $-C(=O)R^9$, $-OC(=O)R^9$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{10}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{10}$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, 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, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, 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 cualquiera 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 17, donde R^5 es independientemente halógeno, $N(R^{10})_2$ o un alquilo sustituido o no sustituido.

19. El compuesto de la reivindicación 18 donde s es 0.

20. El compuesto de la reivindicación 18 donde s es 1.

21. El compuesto de la reivindicación 18 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.

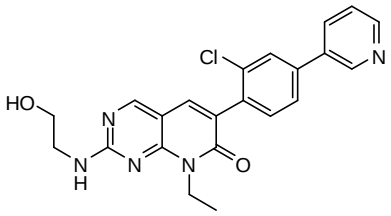
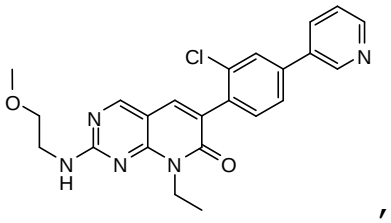
33. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es alquilo C_1-C_4 sustituido con hidroxi o alquilo C1-C_4 sustituido con metoxi.

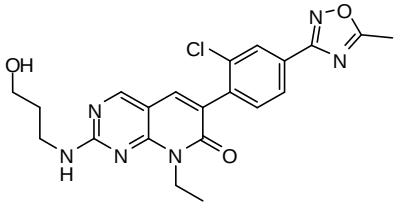
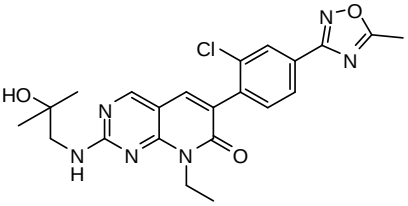
34. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^2 es $-CH(CH_2CH_2OH)_2$.

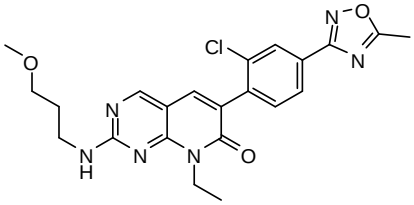
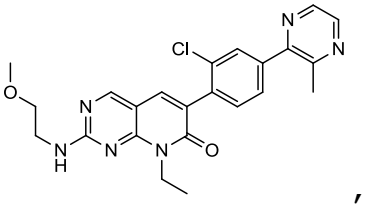
35. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es H.

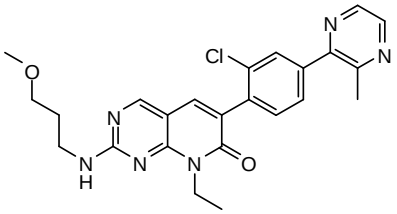
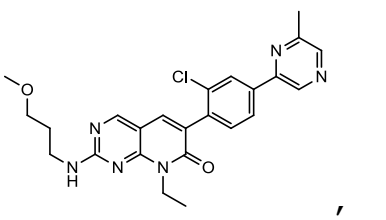
36. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es alquilo sustituido o no sustituido.

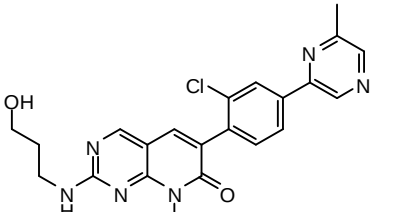
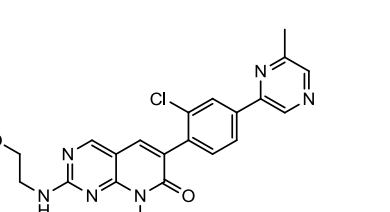
37. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:


,

,


,

,


,

,


,

,

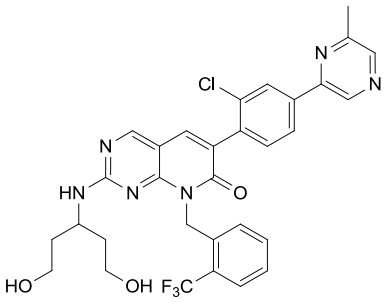
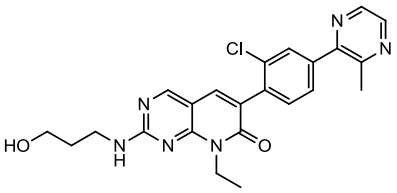
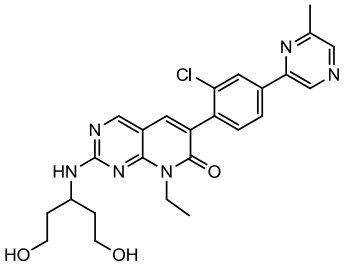
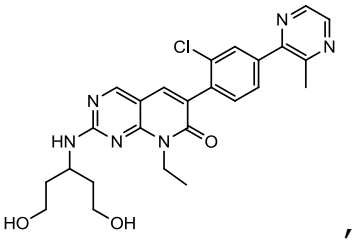
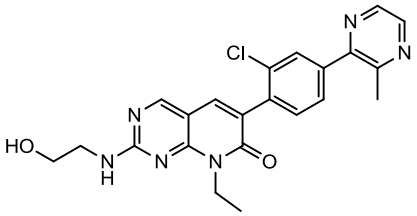
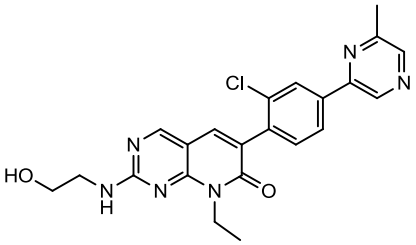
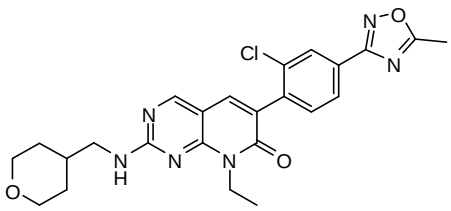
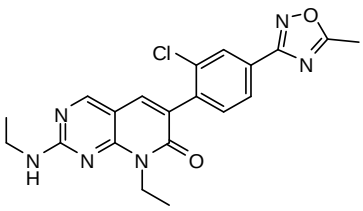
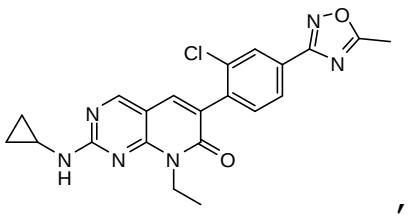
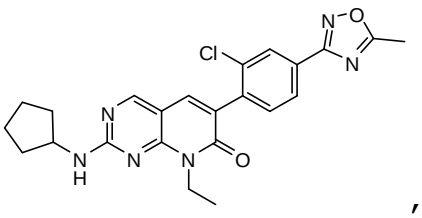
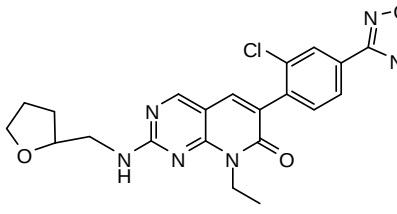
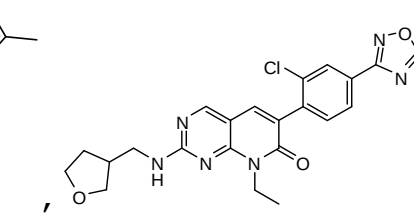

,

,

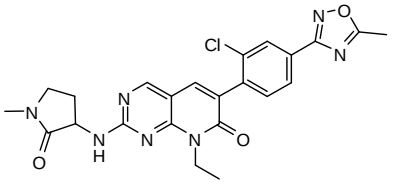
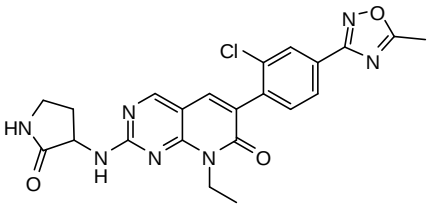
,

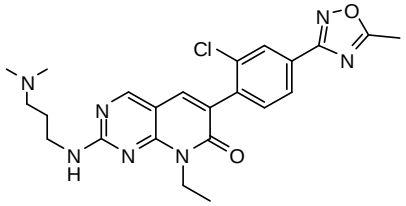
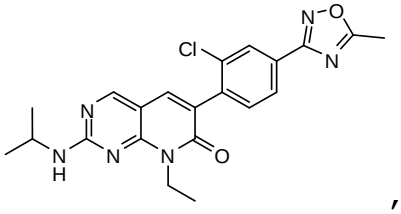
,

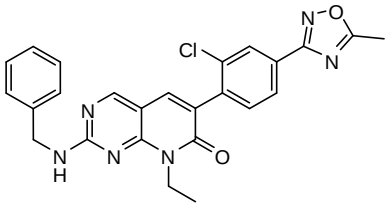
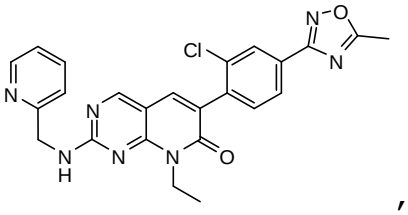
,

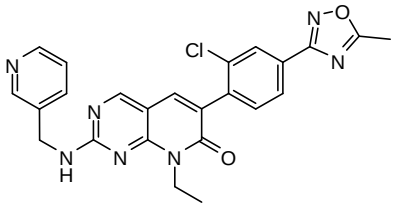
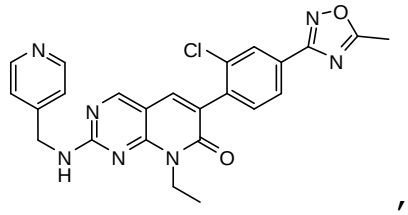
,

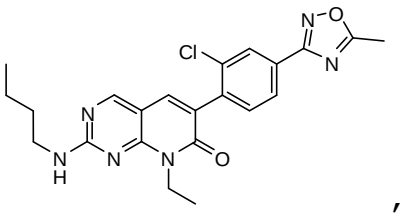
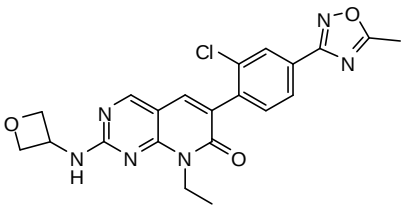













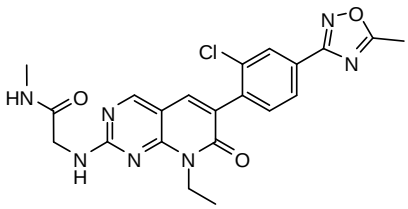
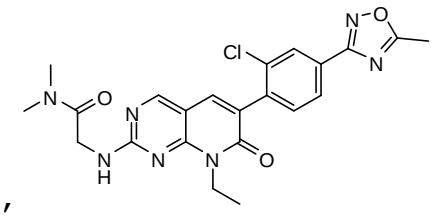

,

,


,

,


,

,

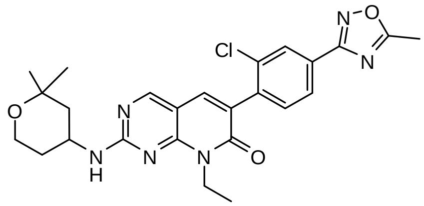

,

,


,

,

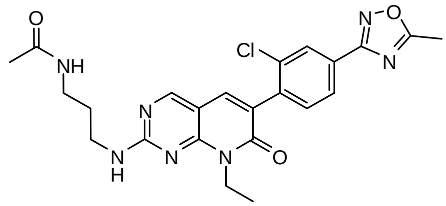

,

,

,

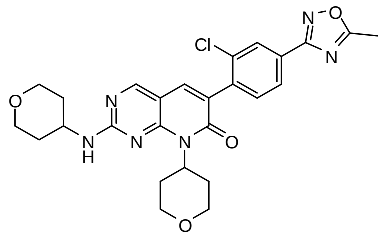
,



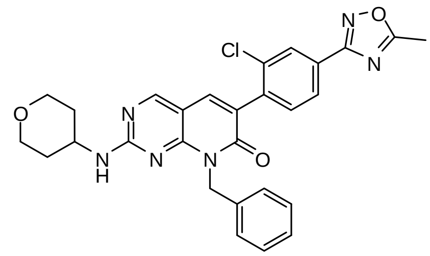
,



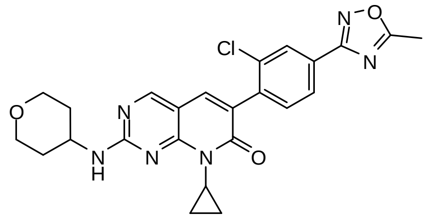
,



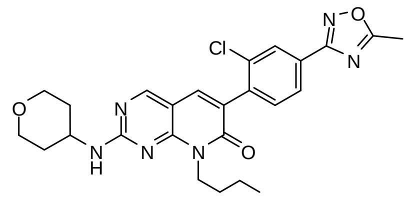
,



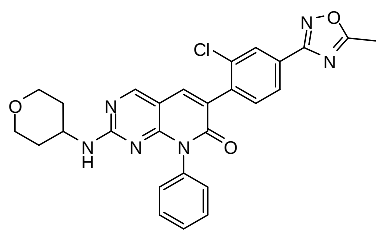
,



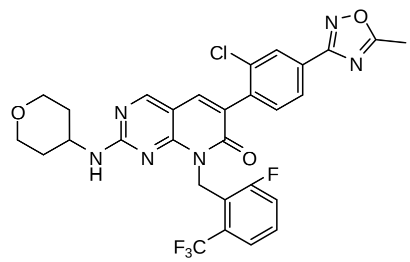
,



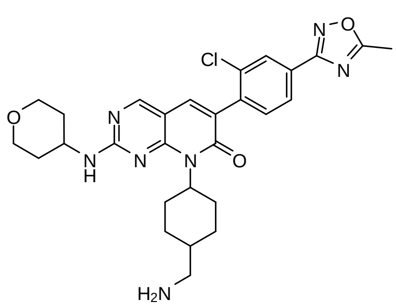
,



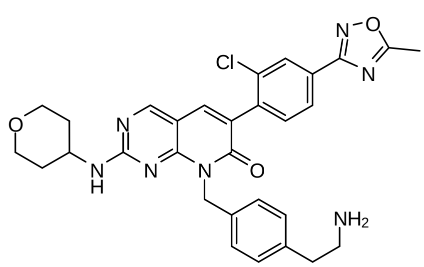
,



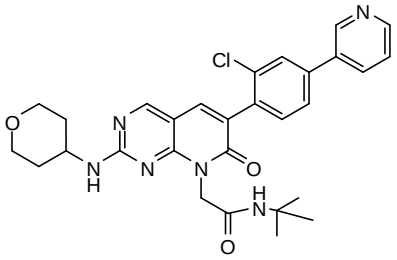
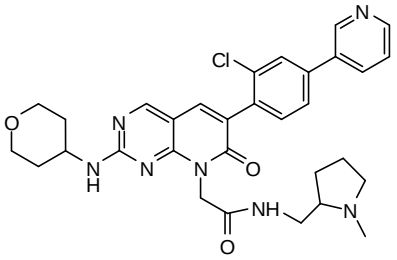
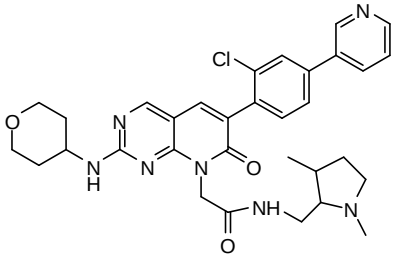
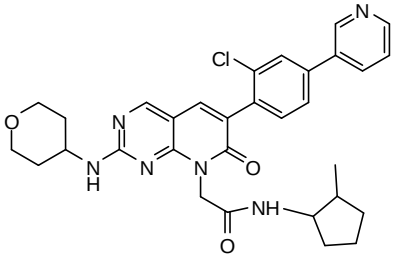
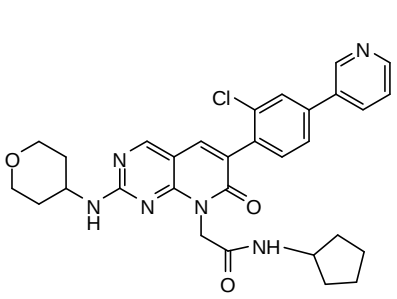
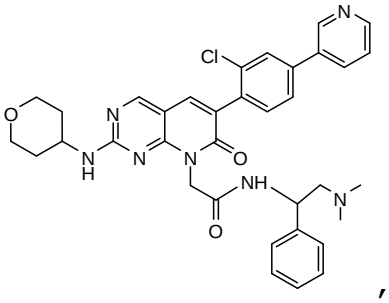
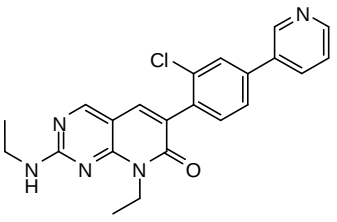
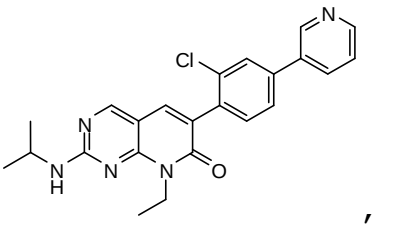
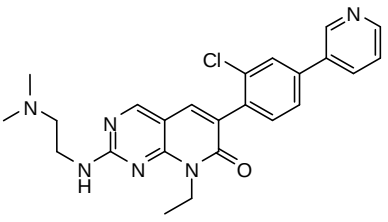
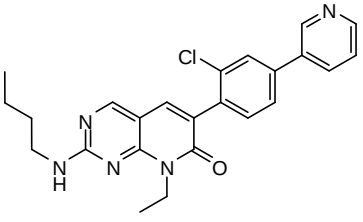
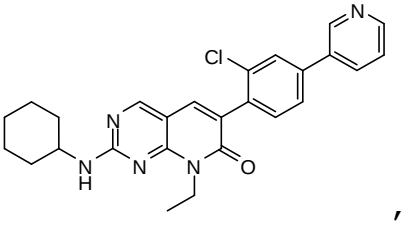
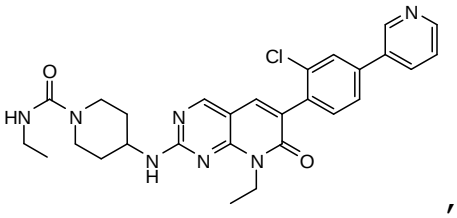
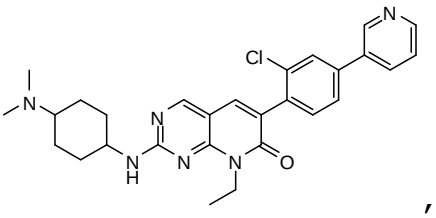
,

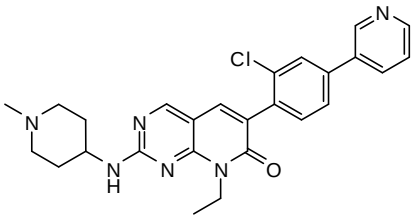
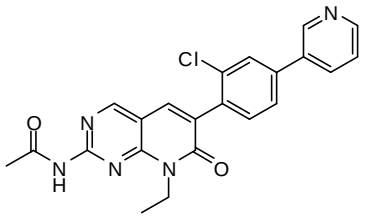


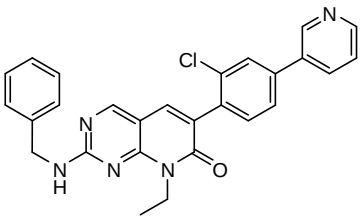
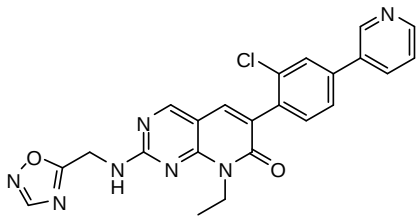
,

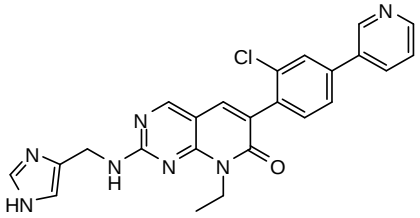
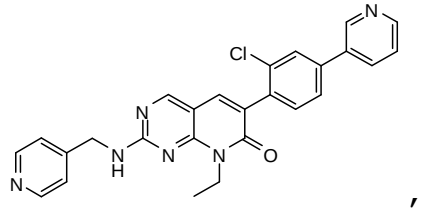


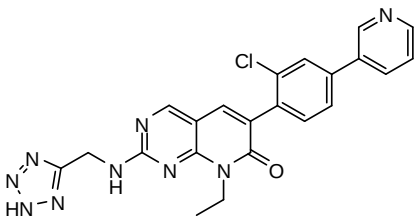
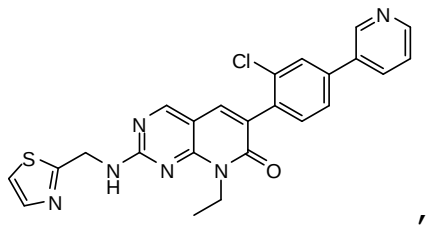
,

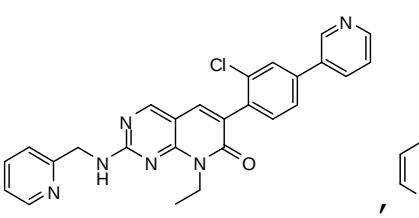
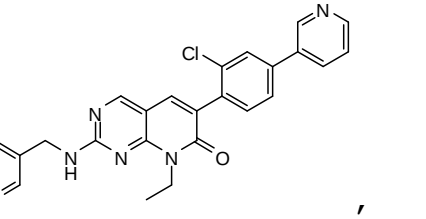














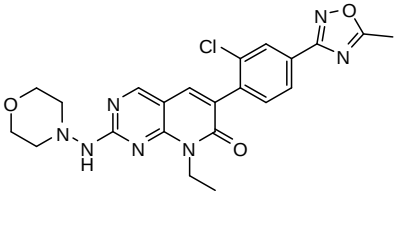
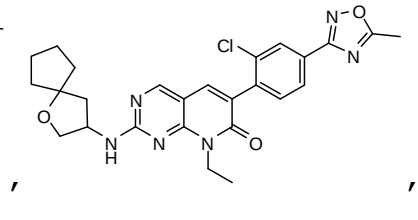

,

,


,

,


,

,

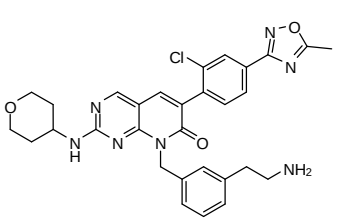
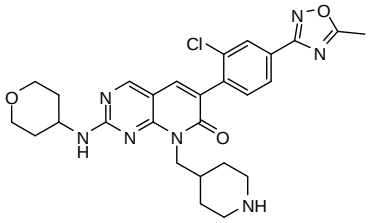

,

,

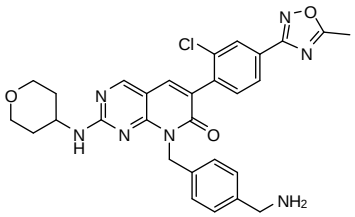
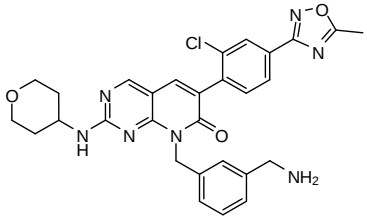

,

,

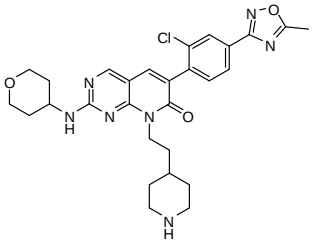
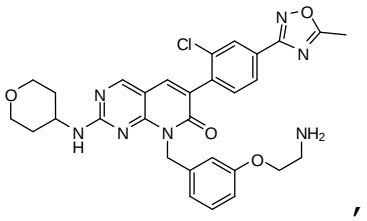

,

,

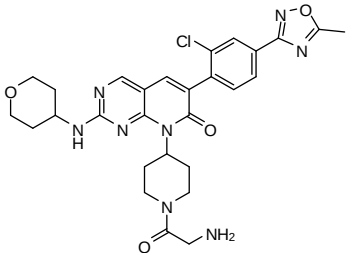
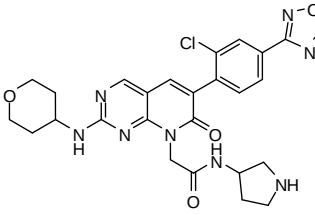
,

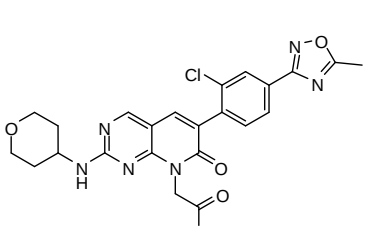
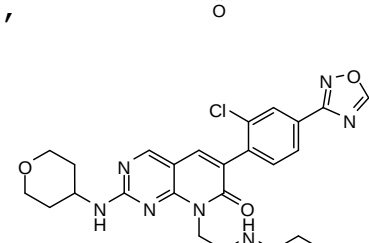
,


,

,


,

,

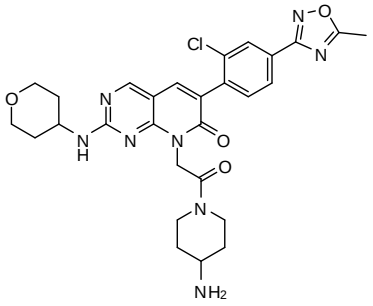
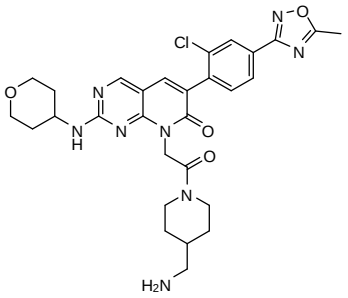
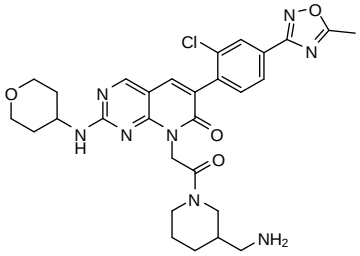
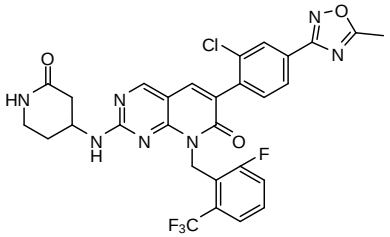
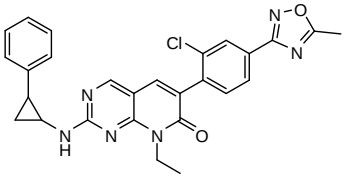
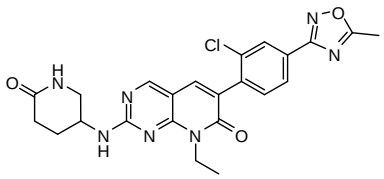
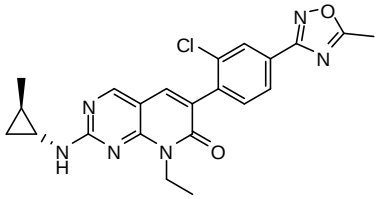
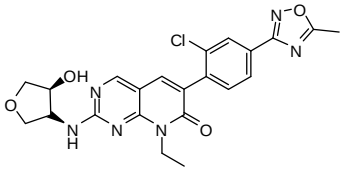
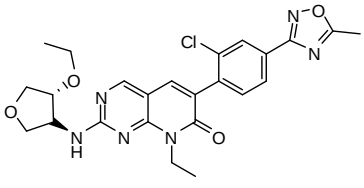
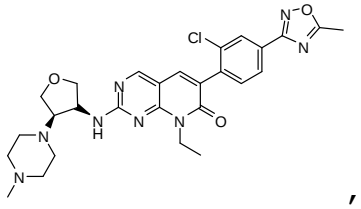
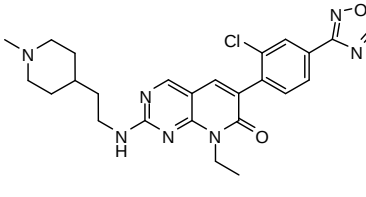
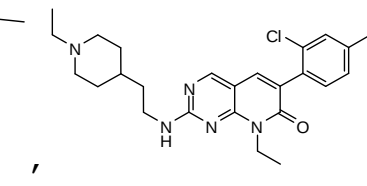

,

,


,

,


,

,

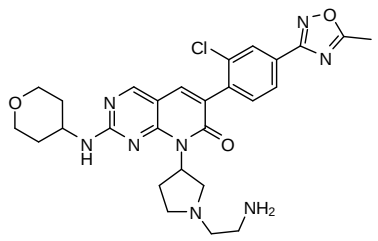
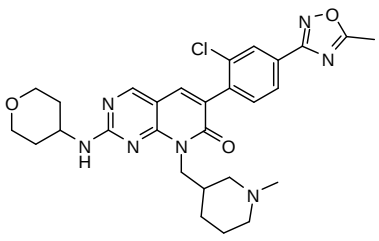
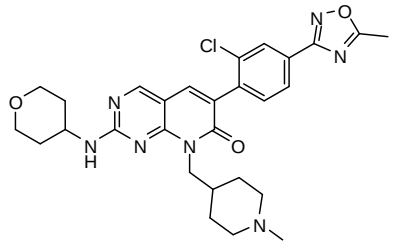
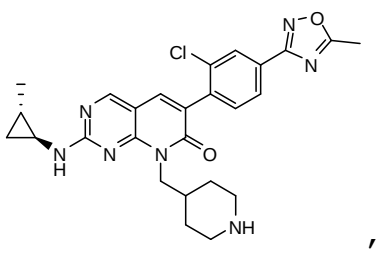
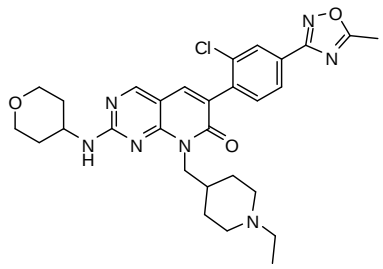
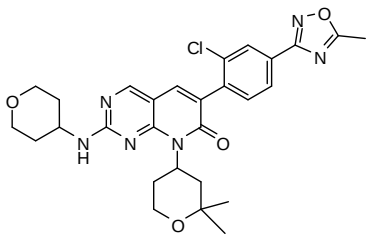
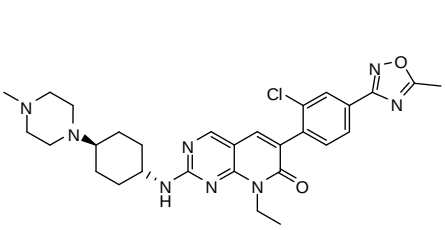
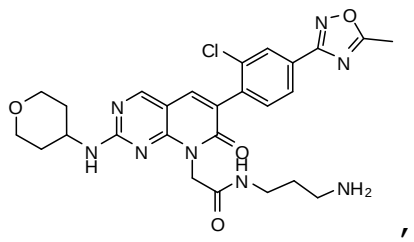
,

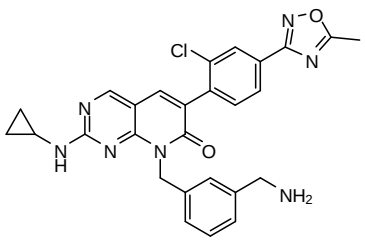
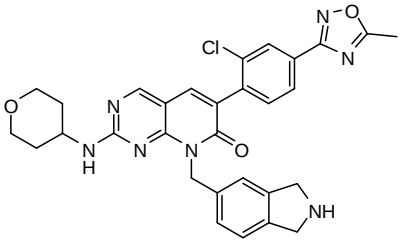
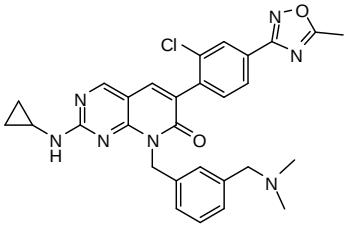
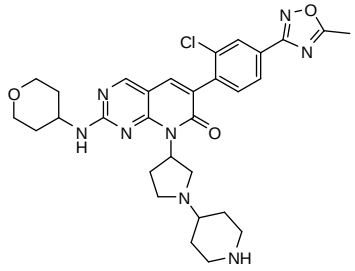
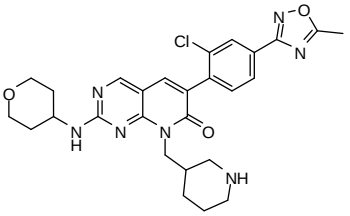
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

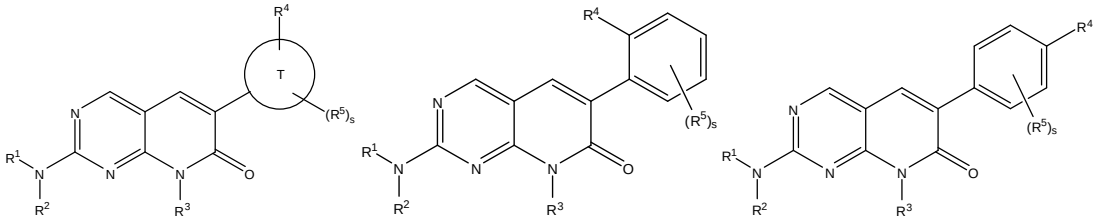










,

,

,

, y

;

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

38. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente, portador o aglutinante de este farmacéuticamente aceptable.

39. Un método para tratar el síndrome del X frágil 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 R4 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.

40. El método de la reivindicación 39, donde la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto normaliza total o parcialmente la plasticidad sináptica anómala asociada con el síndrome del X frágil.

41. El método de la reivindicación 39, donde la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto normaliza total o parcialmente la depresión a largo plazo (DLP) anómala asociada con el síndrome del X frágil.

42. El método de la reivindicación 39, donde la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto normaliza total o parcialmente la potenciación a largo plazo (PLP) anómala asociada con el síndrome del X frágil.

RESUMEN

En la presente se proporcionan inhibidores de PAK y métodos para utilizar los inhibidores de PAK para el tratamiento del síndrome del X frágil.

FIG. 1

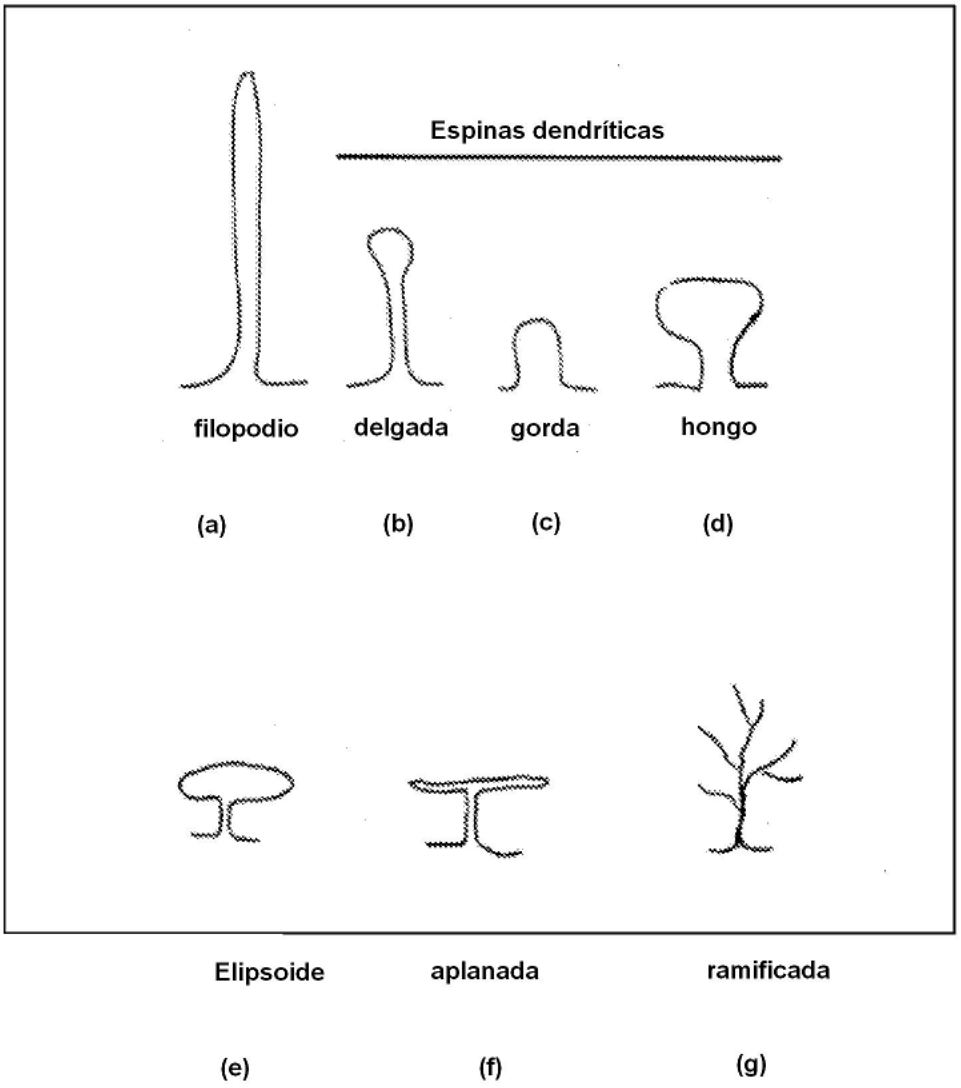

Espinas dendríticas
filopodio
delgada
gorda
hongo
(a)
(b)
(c)
(d)
Elipsoide
aplanada
ramificada
(e)
(f)
(g)

FIG. 2

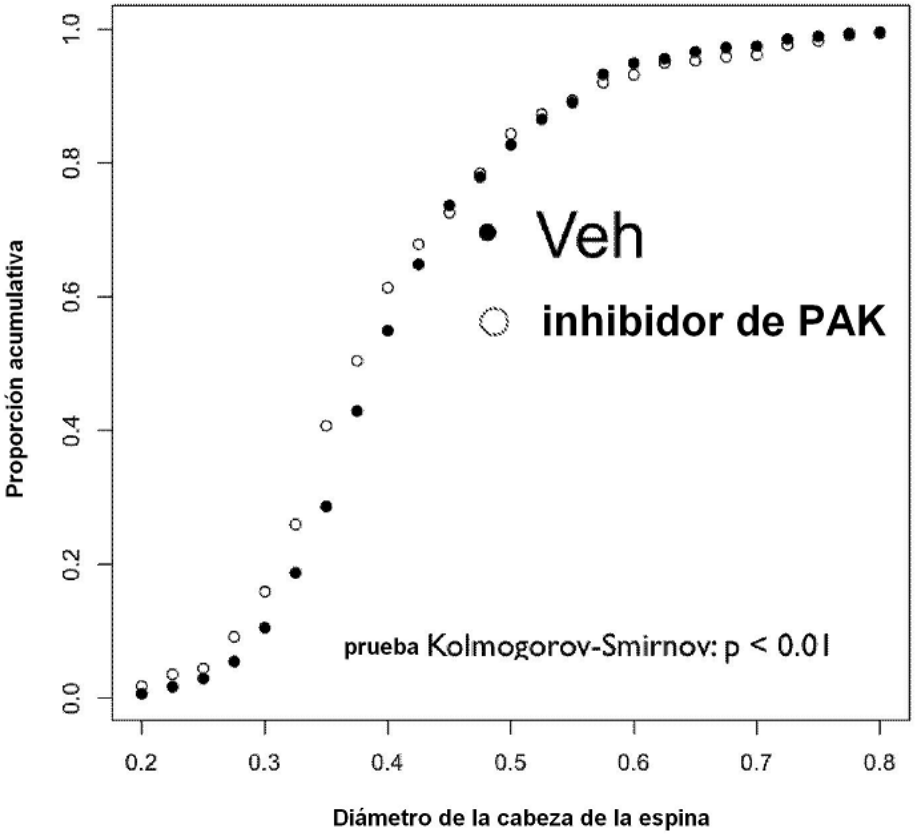
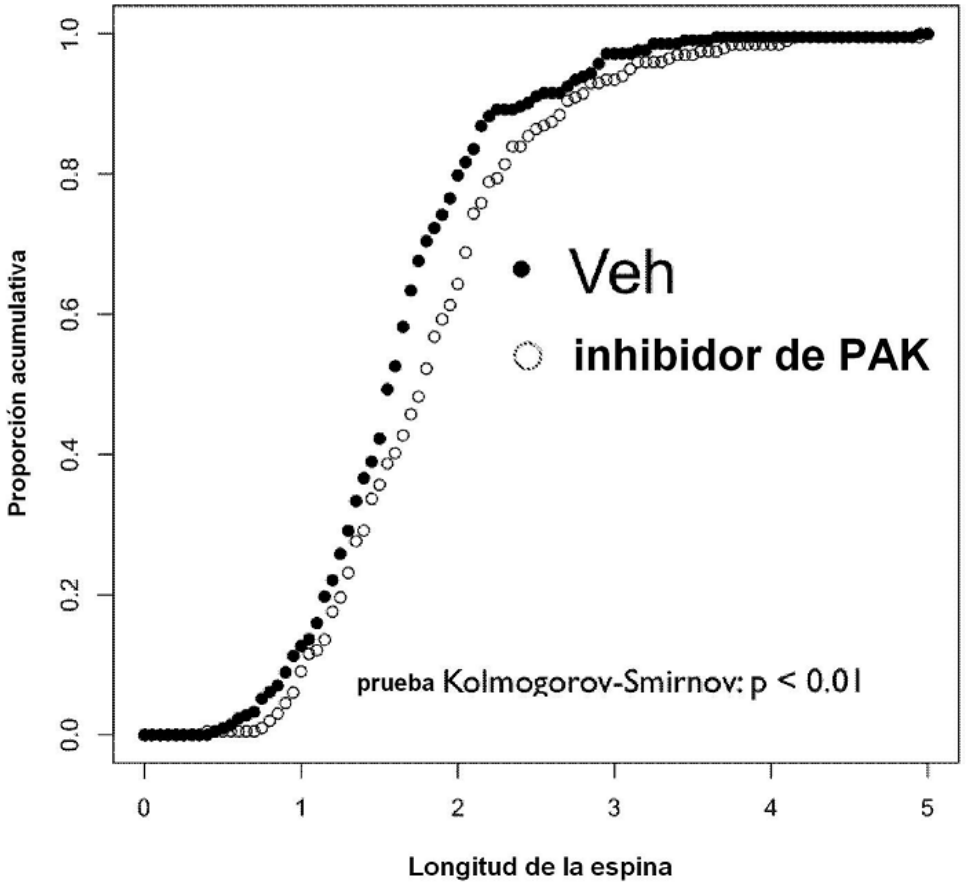

Proporción acumulativa
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
Diámetro de la cabeza de la espina
Veh
inhibidor de PAK
prueba Kolmogorov-Smirnov: p < 0.01

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

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

Noviembre 14, 2012

PTAS

MICHAEL J. HOSTETLER, PH.D., ESQ.
650 PAGE MILL ROAD
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: 11/12/2012

Rollo/Cuadro: 029281/0987
Número de páginas: 3

Resumen: Cesión de interés del cedente (véase documento para detalles)
Número de Expediente de Abogado: 36367-724.602

Cedente:
CAMPBELL, DAVID

Fecha Del Documento: 11/12/2012

Cedente:
DURON, SERGIO G.

Fecha Del Documento: 11/12/2012

Cesionario:
AFRAXIS, INC.
11099 North Torrey Pines Road
Suite 290
La Jolla, California 92037

Número de solicitud:
Número de patente: US1263426

Fecha de presentación:
Fecha de expedición:

Título: INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DEL X FRÁGIL

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 DEL SÍNDROME DEL X FRÁGIL

☐ para la cual se ejecutó una solicitud para patente de Estados Unidos en esta misma fecha;
☐ para la cual se presentó una solicitud No. _____ el _____ en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos
☒ para la cual se presentó una solicitud No. PCT/US2012/063426 el 02 de noviembre de 2012 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: 11/12/2012 _____(firma)_____
David Campbell

Fecha: 11/12/2012 _____(firma)_____
Segio G. Durón

RECIBIDO Y ACORDADO POR PARTE DEL CESIONARIO

Fecha: 11/12/2012 Por parte de: _____(firma)_____
AFRAXIS, INC. Nombre: Jay Lichter
Cargo: Gerente Ejecutivo

TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO DE CESIÓN A **THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES**, 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 94304-1050

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: 028867/0870
Número de páginas: 5

Resumen: Cesión de interés del cedente (véase documento para detalles)
Número de Expediente de Abogado: 36367-724.101

Cedente:
BEHNKE, MARK

Fecha Del Documento: 08/27/2012

Cedente:
HUANG, WENWEI

Fecha Del Documento: 11/12/2012

Cedente:
MCKEW, JOHN C.

Fecha Del Documento: 11/12/2012

Cedente:
SHEN, MIN

Fecha Del Documento: 11/12/2012

Cesionario:
The United States of America, as Represented by the Secretary, Department of Health and Human Services
6011 Executive Boulevard, Suite 325,
MSC 7660
Office of Technology Transfer, National Institutes of Health
Bethesda, Maryland 20892-7660

Número de solicitud: 61555902 Fecha de presentación: 11/04/2011
Número de patente: Fecha de expedición:

Título: INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES CNS Y CÁNCER

SUCURSAL DE SERVICIOS DE CESIONES
DIVISIÓN DE REGISTROS PÚBLICOS

CESIÓN

CONSIDERANDO QUE, nosotros Mark Behnke, Wenwei Huang, John C. McKew, Min Shen, empleados del Centro Nacional para el Avance de las Ciencias Translacionales (NCATS por sus siglas en inglés); un componente del Departamento de Salud y Servicios Humanos, ubicada en la Oficina de Transferencia de Tecnología, Instituto Nacional de Salud, 6011 Executive Boulevard, Suite 325, MSC 7660, Bethesda, MD 20892-7660, (en adelante referidos como los Inventores) hemos hecho ciertas invenciones como se describen y reivindican en la solicitud de patente de los Estados Unidos con serial No. 61/555,902 presentada el 04 de noviembre de 2011, y titulada "INHIBIDORES DE PAK PARA EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES CNS Y CÁNCER" (Solicitud de US) y;

CONSIDERANDO QUE, somos los solicitantes nombrados en la solicitud de US enunciada arriba; y

CONSIDERANDO QUE, las invenciones ser crearon en el desempeño de una Investigación Cooperativa y Acuerdo de Desarrollo con el Instituto Nacional de Salud, una agencia del Departamento de Salud y Servicios Humanos; y

CONSIDERANDO QUE, el gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos en esta Invención; y

CONSIDERANDO QUE, las invenciones descritas y reivindicadas en la presente se realizaron bajo condiciones tales como la de otorgar el derecho a **The United States of America, as Represented by the Secretary, Department of Health and Human Services** (en adelante referida como el Gobierno) bajo la orden ejecutiva No. 10096 y sus modificaciones, 35 USC §§200-201, §§206-207 y §210 y 37 CFR Parte 501 el derecho, título e interés total en dichas invenciones; y

CONSIDERANDO QUE, el Gobierno desea adquirir todo el derecho, título e interés total nacional y extranjero en las invenciones descritas y reivindicadas en la Solicitud de US; y

AHORA POR LO TANTO, teniendo la obligación legal de ceder nuestro derecho, título e interés en las invenciones descritas y reivindicadas en la solicitud de patente enunciada arriba al Gobierno, con oficina principal ubicada en la Oficina de Transferencia de Tecnología, Instituto Nacional de Salud, 6011 Executive Boulevard, Suite 325, MSC 7660, Bethesda, MD 20892-7660, y por consideración, el recibo y la suficiencia de la cual por la presente se reconoce, nosotros por la presente cedemos y transferimos al Gobierno:

el derecho, título e interés total en y para cualquier y todas las invenciones descritas y reivindicadas en dicha Solicitud de US y para cualquier y todos los Títulos de Patente que se puedan otorgar a la misma, y cualquier y todas las continuaciones, divisiones, reexpediciones o extensiones de la misma; y

todos los derechos para reivindicar prioridad con base en dicha Solicitud de US incluido pero no limitado a solicitudes presentadas a través de las disposiciones del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (Solicitudes PCT), y

todas las solicitudes para Título de Patentes que se puedan presentar para cualquier y todas las invenciones descritas y reivindicadas en dicha Solicitud de US que puedan ser presentadas en cualquier país extranjero y todos los Títulos de Patentes que se puedan otorgar a esta en cualquier país extranjero y todas las extensiones, renovaciones y reexpediciones de la misma; y

cualquier y todos los mencionados Títulos de Patentes como puedan ser otorgados en los Estados Unidos o cualquier país extranjero a ser de propiedad del

Gobierno hasta el final del término para el cual el mismo hubiese sido de propiedad de los Inventores si esta cesión no se hubiera llevado a cabo.

Nosotros además acordamos hacer, ejecutar y entregar al Gobierno, por solicitud expresa, cualquier y todos los documentos, afidávits y demás instrumentos se puedan ser necesarios en el trámite de cualquier solicitud o solicitudes para mejoras o reexpediciones de Títulos de Patentes, y asistir al Gobierno en cualquier forma que se pueda requerir para proteger dicha invención. El Gobierno promete pagar cualquier gasto razonable incurrido por parte de los Inventores en hacer, ejecutar y entregar dichos documentos al Gobierno.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, nosotros suscribimos nuestras firmas y sellos en las fechas anotadas abajo:

Inventor 1:

Fecha: 08/21/2012 _____(firma)_____
Mark Behnke, 20300 Whites Ferry Rd., Poolesville, MD 20837

Hay un sello que dice:

CATHERINE ANN ANZICK
Notario Público – Maryland
Condado de Montgomery
Mi comisión vence el 06 de julio de 2014

Suscrito y jurado ante mí este 21 de agosto de 2012

[sello] _____(firma)_____
Notario Público para Maryland
Mi comisión vence el 06 de julio de 2014

Inventor 2:

Fecha: 08/21/2012 _____(firma)_____
Wenwei Huang, 317 Oak Knoll Ter., Rockville, MD 20850

Hay un sello que dice:

CATHERINE ANN ANZICK
Notario Público – Maryland
Condado de Montgomery
Mi comisión vence el 06 de julio de 2014

Suscrito y jurado ante mí este 21 de agosto de 2012

[sello] _____(firma)_____
Notario Público para Maryland
Mi comisión vence el 06 de julio de 2014

Inventor 3:

Fecha: 08/27/2012 _____(firma)_____
John C. McKew, 16611 Sugarland Rd., Boyds, MD 20841

Hay un sello que dice:

CATHERINE ANN ANZICK
Notario Público – Maryland
Condado de Montgomery
Mi comisión vence el 06 de julio de 2014

Suscrito y jurado ante mí este 27 de agosto de 2012

[sello] _____(firma)_____
Notario Público para Maryland
Mi comisión vence el 06 de julio de 2014

Inventor 4:

Fecha: 08/27/2012 _____(firma)_____
Min Shen, 14301 Gate Dancer Ln., Boyds, MD 20841

Hay un sello que dice:

CATHERINE ANN ANZICK
Notario Público – Maryland
Condado de Montgomery
Mi comisión vence el 06 de julio de 2014

Suscrito y jurado ante mí este 27 de agosto de 2012

[sello] _____(firma)_____
Notario Público para Maryland
Mi comisión vence el 06 de julio de 2014