

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 086**

51 Int. Cl.:

C07C 69/732 (2006.01)

C07C 69/734 (2006.01)

A61K 31/201 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.04.2010 E 10764985 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2419399**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de la inflamación**

30 Prioridad:

13.04.2009 US 168739 P

01.05.2009 US 174806 P

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

05.07.2016

73 Titular/es:

**A.T. RESOLVE SÀRL (100.0%)
Biopôle, route de la Corniche 3B,
1066 Epalinges, CH**

72 Inventor/es:

**GJORSTRUP, PER y
SCHWARTZ, C., ERIC**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 576 086 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el tratamiento de la inflamación

5 **Antecedentes**

La suplementación de ácidos grasos omega-3 poliinsaturados ("ω-3 PUFA") dietéticos tales como el ácido eicosapentanoico, un componente de los aceites de pescado, puede tener efectos beneficiosos en enfermedades tales como arterioesclerosis, artritis, asma y cáncer, que pueden mediarse por respuestas antitrombóticas, inmunorreguladoras y anti-inflamatorias [De Caterina, R., S. Endres, S.D. Kristensen, y E.B. Schmidt, editoriales. (1993). n-3 Fatty Acids and Vascular Disease. Springer-Verlag, London; Lands, W.E.M., editor. (1987). Proceedings of the AOCS Short Course on Polyunsaturated Fatty Acids and Eicosanoids. American Oil Chemists' Society, Champaign, IL; Iigo, M. et al. (1997) Br. J. Cancer 75:650]. El potencial de los ω-3 PUFA para las acciones preventivas en enfermedades cardiovasculares se apoyó recientemente por el descubrimiento de que los ω-3 PUFA principales de la dieta, tales como el ácido eicosapentanoico (C20:5 ω-3; EPA) y ácido docosahexanoico (C22:6 ω-3; DHA), tienen un efecto dramático en la fibrilación ventricular inducida por isquemia. [Billman, G.E. et al. (1999) Circulation. 99:2452]. La emergencia de tales acciones posibles preventivas y/o terapéuticas de la suplementación con ω-3 PUFA en la nutrición infantil, en enfermedades cardiovasculares y en la salud mental ha dado lugar a una llamada a las ingestas en la dieta recomendadas por un seminario internacional [Simopoulos, A.P. et al. (1999). J. Am. Coll. Nutr. 18:487]. El Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardio (GISSI) Prevezione evaluaron con pruebas los efectos de la suplementación de ω-3 PUFA con 11.300 pacientes que sobrevivieron a un infarto de miocardio tomando ~1 g de ω-3 PUFA diariamente (n = 2.836) junto con los tratamientos preventivos recomendados incluyendo aspirina, y se informó de un beneficio significativo con una disminución de la muerte cardiovascular [Marchioli, R. et al. (1999). Lancet. 354:447]. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a la acción protectora de los ω-3 PUFA en estos estudios y en otros estudios incluyendo aquellos relacionados con las enfermedades de la piel, el intestino y los tejidos neurales no se entienden actualmente. Uno de los muchos elementos hipotetizados del mecanismo o mecanismos de acción de los ω-3 PUFA es que los metabolitos de origen natural, formados a partir de estos PUFA, pueden actuar como mediadores que proporcionan funciones biológicas importantes, pero estos metabolitos pueden tener vidas medias *in vivo* relativamente cortas. Se mantiene una necesidad de nuevos análogos que puedan tener mayor estabilidad *in vivo* que los metabolitos ω-3 PUFA de origen natural para escenarios donde pueda ser ventajosa una vida media más larga.

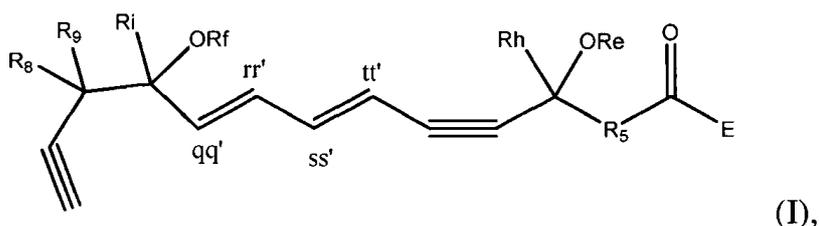
El documento WO 2009/038671A2 se refiere a métodos para modular la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar enfermedades autoinmunes o trastornos autoinmunes y tratar enfermedades, secuelas o afecciones patológicas mediadas por una activación del sistema inmune, que comprende administrar un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina.

El documento US 2005/0228047 se refiere a derivados eicosanoides trihidroxi poliinsaturados y métodos para la preparación de tales compuestos y sus análogos estructurales. La referencia también se refiere a compuestos, composiciones y métodos que usan derivados eicosanoides trihidroxi poliinsaturados para la prevención, el alivio y el tratamiento de diversas enfermedades o afecciones asociadas a la inflamación o a respuestas inflamatorias, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares o proliferación celular anormal o cáncer.

45 **Sumario de la invención**

La materia objeto de la presente invención es un compuesto como se define en la reivindicación 1, una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7 y un producto farmacéutico envasado como se define en la reivindicación 18. La materia objeto adicional de la presente invención es un compuesto para su uso como se define en la reivindicación 5 y una composición farmacéutica para su uso como se define en la reivindicación.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



55

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

la estereoquímica del doble enlace del carbono qq' al carbono rr' es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace del carbono ss' al carbono tt' es cis o trans;

Re y Rf se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcocarbonilo o sililo;

E es isopropoxi;

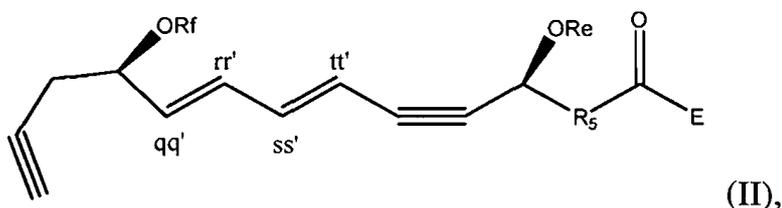
5 Rh y Ri se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo;

R₅ se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alqueno, alquino, perfluoroalquilo, arilo, o flúor o R₆ y R₇ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂ o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo o R₈ y R₉ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

15

En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula I se representa por la fórmula II,



20

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

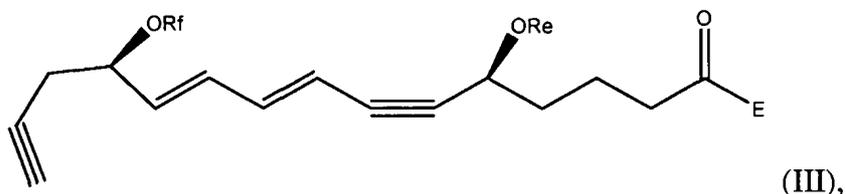
la estereoquímica del doble enlace del carbono qq' al carbono rr' es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace del carbono ss' al carbono tt' es cis o trans;

Re, Rf, R₅ y E son como se define anteriormente.

25

En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula I o II se representa por la fórmula III,



30

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Re, Rf y E son como se define anteriormente.

35

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una preparación adecuada para su uso en un paciente humano, que comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula 1001, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser para usarse tratando o previniendo una afección o una enfermedad como se describe en el presente documento. Las preparaciones farmacéuticas pueden tener una actividad pirógena lo suficientemente baja para ser adecuadas para el uso intravenoso en un paciente humano.

40

Se describen adicionalmente en el presente documento métodos para tratar o prevenir metabolismo óseo, mucositis, enfermedad cardiovascular, enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, afecciones oftálmicas, función inmune, afecciones pulmonares, afecciones gastrointestinales, afecciones reumatológicas, afecciones dermatológicas, afecciones neurológicas, cáncer, afecciones infecciosas, afecciones gerontológicas y afecciones apoptóticas, reduciendo, previniendo o revirtiendo el daño orgánico, reduciendo y/o previniendo el daño de las células madre y/o la muerte, potenciar la conservación de los órganos y/o la supervivencia o potenciar la conservación y/o la supervivencia de las células madre, que comprende administrar un compuesto de la invención.

45

Descripción detallada de los dibujos

50

La Figura 1 muestra que los niveles comparables del compuesto 1003 se observaron en el humor acuoso (Figura 1a), el vítreo (Figura 1b) y la córnea (Figura 1c) tras la administración ocular de los compuestos 1001 y 1002 a conejos.

La Figura 2 muestra los datos de las mediciones de la incomodidad ocular el día 28 de un estudio de ojos secos humanos después de la administración tópica del vehículo o del compuesto 1001 a dosis A, B o C.

La Figura 3 muestra los datos de las mediciones de la incomodidad ocular el día 29 (aproximadamente un día después del último tratamiento) de un estudio de ojos secos humanos después de la administración tópica del vehículo o del compuesto 1001 a dosis A, B o C.

La Figura 4 muestra las mediciones de sensación de arenilla y sequedad el día 28 de un estudio de ojos secos humanos después de la administración tópica del vehículo o del compuesto 1001 a dosis A, B o C.

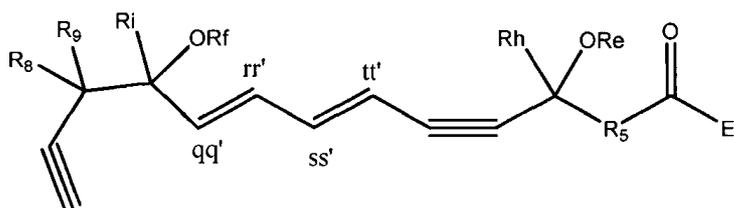
La Figura 5 muestra el espectro de RMN ¹H para el compuesto 1001 en CDCl₃.

La Figura 6 muestra el espectro de RMN ¹H para el compuesto 1002 en CDCl₃.

La Figura 7 muestra el espectro de RMN ¹H para el compuesto Z en D₂O.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



(I),

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

la estereoquímica del doble enlace del carbono qq' al carbono rr' es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace del carbono ss' al carbono tt' es cis o trans;

Re y Rf se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o sililo, preferentemente de hidrógeno, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo y alcoxicarbonilo, más preferentemente hidrógeno;

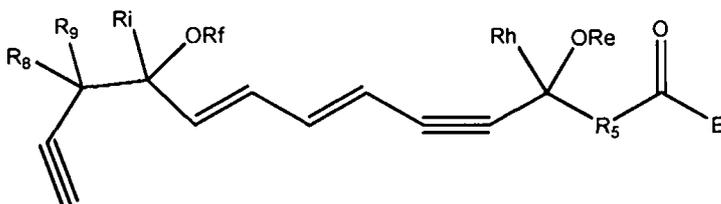
E es isopropoxi;

Rh y Ri se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo, preferentemente hidrógeno o alquilo, más preferentemente hidrógeno;

R₅ se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, o flúor o R₆ y R₇ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂, CH₂ o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, preferentemente (CH₂)₃; y

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo o R₈ y R₉ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, preferentemente de hidrógeno y alquilo, más preferentemente hidrógeno.

Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula Ia,



(Ia),

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

Re y Rf se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o sililo, preferentemente de hidrógeno, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo y alcoxicarbonilo, más preferentemente hidrógeno;

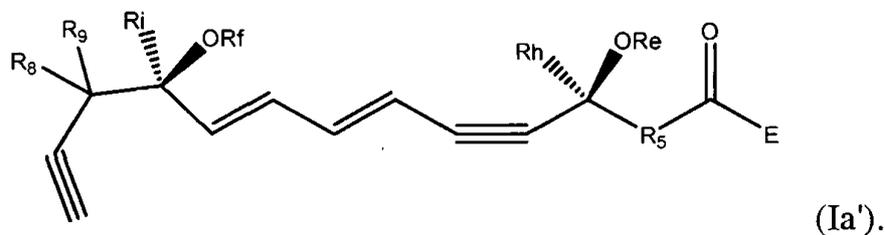
E es isopropoxi;

Rh y Ri se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo, preferentemente hidrógeno o alquilo, más preferentemente hidrógeno;

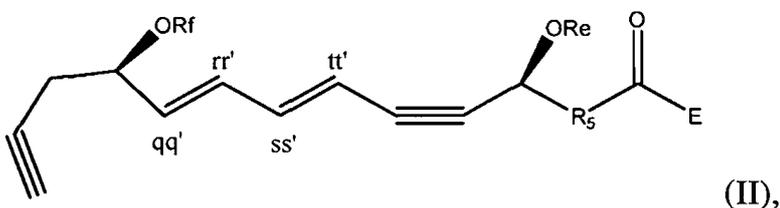
R₅ se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, o flúor o R₆ y R₇ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂, CH₂ o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, preferentemente (CH₂)₃; y

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo o R₈ y R₉ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico, preferentemente de hidrógeno y alquilo, más preferentemente hidrógeno.

- 5 En ciertas realizaciones preferidas de fórmula Ia, la estereoquímica de los carbonos que llevan -ORf y -ORe son como se muestra en la fórmula Ia',



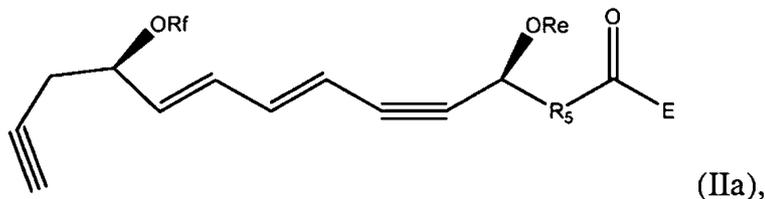
- 10 En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula I se representa por la fórmula II,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

- 15 la estereoquímica del doble enlace del carbono qq' al carbono rr' es cis o trans;
la estereoquímica del doble enlace del carbono ss' al carbono tt' es cis o trans;
Re, Rf, R₅ y E son como se define anteriormente.

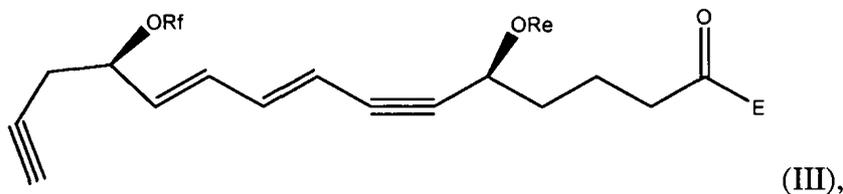
- 20 Por ejemplo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IIa,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

- 25 Re, Rf, R₅ y E son como se define anteriormente.

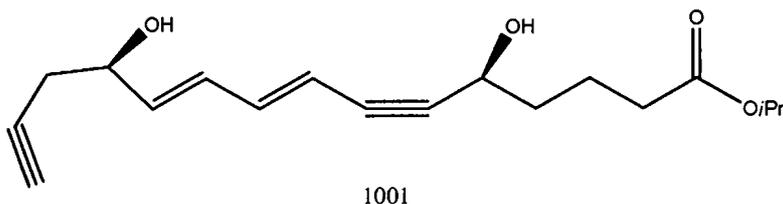
En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula I o II se representa por la fórmula III,



- 30 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 35 Re, Rf y E son como se define anteriormente.

Los compuestos ejemplares de las fórmulas I, II y III incluyen el compuesto 1001



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica adecuada para su uso en un paciente humano, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula 1001 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas pueden ser para su uso tratando o previniendo una afección o una enfermedad como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas tienen una actividad pirógena lo suficientemente baja para ser adecuadas para el uso en un paciente humano.

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

15 *Metabolismo óseo*

Se desvelan en el presente documento métodos para tratar o prevenir la pérdida ósea en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. Las afecciones a las que se asocia la pérdida ósea incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a una cualquiera o más de: espondilitis anquilosante, osteodistrofia renal (por ejemplo, en pacientes que se someten a diálisis), osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, renovación ósea aumentada anormalmente, periodontitis, enfermedad periodontal, fracturas óseas, artritis reumatoide, osteoartritis, osteolitis periprostética, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastásica, hipercalcemia de malignidad, mieloma múltiple, pérdida ósea asociada a la microgravidad, Histiocitosis de las Células de Langerhans (LHC), pérdida ósea asociada a trastornos tubulares renales o pérdida ósea asociada a condiciones encamadas.

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la osteoporosis en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. La osteoporosis puede ser osteoporosis inducida por medicina, tal como una osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la osteopenia diabética en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención.

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la enfermedad ósea metastásica en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. Se desvela en el presente documento un método para disminuir la incidencia de la metástasis ósea en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. Se desvela en el presente documento un método para retrasar la aparición de la metástasis ósea en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. Un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con quimioterapia o con terapia de radiación.

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la periodontitis en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención.

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la gingivitis en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención.

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la espondilitis anquilosante en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención.

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la osteodistrofia renal en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención.

El método para tratar o prevenir la pérdida ósea puede comprender administrar un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adicional útil en el tratamiento de la pérdida ósea. El compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con un bisfosfonato (por ejemplo, ibandronato, zolendronato, risedronato, etidronato o alendronato), un esteroide, tal como un esteroide anabólico (por ejemplo testosterona, quinbolona, oximetolona, hexilfenilpropionato de nandrolona, oxandrolona, undecanoato de testosterona, mibolerona, danazol, decanoato de nandrolona, ciclohexilmetilcarbonato de trenbolona, acetato de metenolona, enantato de metenolona, mesterolona, dihidrotestosterona, metandrostenolona, undecanoato de nandrolona, undecilenato de boldenona, formebolona,

5 acetato de trenbolona, fluoximesterona, laurato de nandrolona, propionato de drostanolona, acetato de clostebol, acetato de trestolona, dipropionato de metandriol, metiltestosterona, furazabol, bolasterona, noretandrolona, mepitiostano, tetrahidrogestrinona, enantato de trenbolona y estanozolol), un estrógeno (por ejemplo, estradiol, estriol, estrona, equilina o equilenina), una sustancia que tiene actividad estrogénica (por ejemplo, xenoestrógenos, fitoestrógenos o micoestrógenos), un modulador selectivo del receptor de estrógenos (por ejemplo, raloxifeno), o tratamiento hormonal (por ejemplo, calcitonina o teriparitida). El compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con factores de crecimiento u otros agentes terapéuticos que tienen un efecto positivo en el crecimiento del tejido óseo o conectivo, tales como osteoprotegerina, interleucinas, inhibidores de MMP, beta glucanos, antagonistas de la integrina, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de proteasas, factor 1 de crecimiento parecido a insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, inhibidores del factor de crecimiento transformante alfa, factor de crecimiento transformante beta, proteína morfogénica ósea, hormona paratiroidea, osteoprotegerina, un factor de crecimiento de fibroblastos, Vitamina D, vitronectina, inhibidor activador del plasminógeno o un inhibidor de proteasas tal como un inhibidor de la metaloproteasa o elementos que se sabe que son beneficiosos para la formación ósea, tales como calcio, flúor, magnesio, boro o una combinación de los mismos.

20 El método para tratar o prevenir la enfermedad ósea metastásica puede comprender administrar un compuesto de la invención juntamente con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos de la invención incluyen: aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, bcg, bicalutamida, bleomicina, busrelina, busulfán, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, dienestrol, dietilestilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecán, ironotecán, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreotida, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazona, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, suramina, tamoxifeno, temozolomida, tenipósido, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecán, trastuzumab, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina.

30 Se han desarrollado muchas terapias de combinación para el tratamiento del cáncer. Los compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con una terapia de combinación. Los ejemplos de las terapias de combinación con qué compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente se incluyen en la Tabla 1.

35 Tabla 1: Terapias combinatorias ejemplares para el tratamiento del cáncer.

Nombre	Agentes terapéuticos
ABV	Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina
ABVD	Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
AC (Mama)	Doxorubicina, Ciclofosfamida
AC (Sarcoma)	Doxorubicina, Cisplatino
AC (Neuroblastoma)	Ciclofosfamida, Doxorubicina
ACE	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido
ACe	Ciclofosfamida, Doxorubicina
AD	Doxorubicina, Dacarbazina
AP	Doxorubicina, Cisplatino
ARAC-DNR	Citarabina, Daunorubicina
B-CAVe	Bleomicina, Lomustina, Doxorubicina, Vinblastina
BCVPP	Caumustina, Ciclofosfamida, Vinblastina, Procarbazona, Prednisona
BEACOPP	Bleomicina, Etopósido, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazona, Prednisona, Filgrastim
BEP	Bleomicina, Etopósido, Cisplatino
BIP	Bleomicina, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
BOMP	Bleomicina, Vincristina, Cisplatino, Mitomicina
CA	Citarabina, Asparaginasa
CABO	Cisplatino, Metotrexato, Bleomicina, Vincristina
CAF	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Fluorouracilo
CAL-G	Ciclofosfamida, Daunorubicina, Vincristina

ES 2 576 086 T3

	Prednisona, Asparaginasa
CAPM	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Metotrexato, Procarbazina
CAP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Cisplatino
CaT	Carboplatino, Paclitaxel
CAV	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina
CAVE ADD	CAV y Etopósido
CA-VP16	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido
CC	Ciclofosfamida, Carboplatino
CDDP/VP-16	Cisplatino, Etopósido
CEF	Ciclofosfamida, Epirubicina, Fluorouracilo
CEPP(B)	Ciclofosfamida, Etopósido, Prednisona, con o sin Bleomicina
CEV	Ciclofosfamida, Etopósido, Vincristina
CF	Cisplatino, Fluorouracilo o Carboplatino Fluorouracilo
CHAP	Ciclofosfamida o Ciclofosfamida, Altretamina, Doxorubicina, Cisplatino
ChIVPP	Clorambucilo, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
CHOP	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona
CHOP-BLEO	Añadir Bleomicina a CHOP
CISCA	Ciclofosfamida, Doxorubicina, Cisplatino
CLD-BOMP	Bleomicina, Cisplatino, Vincristina, Mitomicina
CMF	Metotrexato, Fluorouracilo, Ciclofosfamida
CMFP	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Prednisona
CMFVP	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Vincristina, Prednisona
CMV	Cisplatino, Metotrexato, Vinblastina
CNF	Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Fluorouracilo
CNOP	Ciclofosfamida, Mitoxantrona, Vincristina, Prednisona
COB	Cisplatino, Vincristina, Bleomicina
CODE	Cisplatino, Vincristina, Doxorubicina, Etopósido
COMLA	Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato, Leucovorina, Citarabina
COMP	Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato, Prednisona
Régimen Cobre	Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Vincristina, Prednisona
COP	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona
COPE	Ciclofosfamida, Vincristina, Cisplatino, Etopósido
COPP	Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona
CP (Leucemia linfocítica crónica)	Clorambucilo, Prednisona
CP (Cáncer de ovario)	Ciclofosfamida, Cisplatino
CT	Cisplatino, Paclitaxel
CVD	Cisplatino, Vinblastina, Dacarbazina
CVI	Carboplatino, Etopósido, Ifosfamida, Mesna
CVP	Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona
CVPP	Lomustina, Procarbazina, Prednisona
CYVADICP	Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina, Dacarbazina
DA	Daunorubicina, Citarabina
DAT	Daunorubicina, Citarabina, Tioguanina
DAV	Daunorubicina, Citarabina, Etopósido
DCT	Danorubicina, Citarabina, Tioguanina
DHAP	Cisplatino, Citarabina, Dexametasona

ES 2 576 086 T3

DI	Doxorubicina, Ifosfamida
DTIC/Tamoxifeno	Dacarbazina, Tamoxifeno
DVP	Daunorubicina, Vincristina, Prednisona
EAP	Etopósido, Doxorubicina, Cisplatino
EC	Etopósido, Carboplatino
EFP	Etopósido, Fluorouracilo, Cisplatino
ELF	Etopósido, Leucovorina, Fluorouracilo
EMA 86	Mitoxantrona, Etopósido, Citarabina
EP	Etopósido, Cisplatino
EVA	Etopósido, Vinblastina
FAC	Fluorouracilo, Doxorubicina, Ciclofosfamida
FAM	Fluorouracilo, Doxorubicina, Mitomicina
FAMTX	Metotrexato
FAP	Fluorouracilo, Doxorubicina, Cisplatino
F-CL	Fluorouracilo, Leucovorina
FEC	Fluorouracilo, Ciclofosfamida, Epirubicina
FED	Fluorouracilo, Etopósido, Cisplatino
FL	Futamida, Leuprolida
FZ	Flutamida, implante de acetato de Goserelina
HDMTX	Metotrexato, Leucovorina
Hexa-CAF	Altretamina, Ciclofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo
ICE-T	Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido, Paclitaxel, Mesna
IDMTX/6-MP	Metotrexato, Mercaptopurina, Leucovorina
IE	Ifosfamida, Etopósido, Mesna
IfoVP	Ifosfamida, Etopósido, Mesna
IPA	Ifosfamida, Cisplatino, Doxorubicina
M-2	Vincristina, Carmustina, Ciclofosfamida, Prednisona, Melfalán
MAC-III	Metotrexato, Leucovorina, Dactinomicina, Ciclofosfamida
MACC	Metotrexato, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Lomustina
MACOP-B	Metotrexato, Leucovorina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Bleomicina, Prednisona
MAID	Mesna, Doxorubicina, Ifosfamida, Dacarbazina
m-BACOD	Bleomicina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Dexametasona, Metotrexato, Leucovorina
MBC	Metotrexato, Bleomicina, Cisplatino
MC	Mitoxantrona, Citarabina
MF	Metotrexato, Fluorouracilo, Leucovorina
MICE	Ifosfamida, Mitoxantrona, Etopósido
MINE	Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melfalán
mini-BEAM	Bleomicina, Vincristina, Cisplatino, Mitomicina
MOBP	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazona
MOP	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazona
MOPP	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazona, Prednisona
MOPP/ABV	Mecloretamina, Vincristina, Procarbazona, Prednisona, Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina
MP (Mieloma múltiple)	Melfalán, Prednisona
MP (cáncer de próstata)	Mitoxantrona, Prednisona

ES 2 576 086 T3

MTX/6-MO	Metotrexato, Mercaptopurina
MTX/6-MPNP	Metotrexato, Mercaptopurina, Vincristina, Prednisona
MTX-CDDPAdr	Metotrexato, Leucovorina, Cisplatino, Doxorubicina
MV (cáncer de mama)	Mitomicina, Vinblastina
MV (leucemia mielocítica aguda)	Mitoxantrona, Etopósido
Metotrexato de M-VAC	Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino
MVP Mitomicina	Vinblastina, Cisplatino
MVPP	Mecloretamina, Vinblastina, Procarbazina, Prednisona
NFL	Mitoxantrona, Fluorouracilo, Leucovorina
NOVP	Mitoxantrona, Vinblastina, Vincristina
OPA	Vincristina, Prednisona, Doxorubicina
OPPA	Añadir Procarbazina a OPA.
PAC	Cisplatino, Doxorubicina
PAC-I	Cisplatino, Doxorubicina, Ciclofosfamida
PA-CI	Cisplatino, Doxorubicina
PC	Paclitaxel, Carboplatino o Paclitaxel, Cisplatino
PCV	Lomustina, Procarbazina, Vincristina
PE	Paclitaxel, Estramustina
PFL	Cisplatino, Fluorouracilo, Leucovorina
POC	Prednisona, Vincristina, Lomustina
ProMACE	Prednisona, Metotrexato, Leucovorina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etopósido
ProMACE/cytaBOM	Prednisona, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, Citarabina, Bleomicina, Vincristina, Metotrexato, Leucovorina, Cotrimoxazol
PRoMACE/MOPP	Prednisona, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etopósido, Mecloretamina, vincristina, Procarbazina, Metotrexato, Leucovorina
Pt/VM	Cisplatino, Tenipósido
PVA	Prednisona, Vincristina, Asparaginasa
PVB	Cisplatino, Vinblastina, Bleomicina
PVDA	Prednisona, Vincristina, Daunorubicina, Asparaginasa
SMF	Estreptozoína, Mitomicina, Fluorouracilo
TAD	Mecloretamina, Doxorubicina, Vinblastina, Vincristina, Bleomicina, Etopósido, Prednisona
TCF	Paclitaxel, Cisplatino, Fluorouracilo
TIP	Paclitaxel, Ifosfamida, Mesna, Cisplatino
TTT	Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona
Topo/CTX	Ciclofosfamida, Topotecán, Mesna
VAB-6	Ciclofosfamida, Dactinomicina, Vinblastina, Cisplatino, Bleomicina
VAC	Vincristina, Dactinomicina, Ciclofosfamida
VACAdr	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Dactinomicina, Vincristina
VAD	Vincristina, Doxorubicina, Dexametasona
VATH	Vinblastina, Doxorubicina, Tiotepa, Flouximesterona
VBAP	Vincristina, Carmustina, Doxorubicina; Prednisona
VBCMP	Vincristina, Carmustina, Melfalán, Ciclofosfamida, Prednisona
VC	Vinorelbina, Cisplatino
VCAP	Vincristina, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Prednisona
VD	Vinorelbina, Doxorubicina
VelP	Vinblastina, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna

VIP	Etopósido, Cisplatino, Ifosfamida, Mesna
VM	Mitomicina, Vinblastina
VMCP	Vincristina, Melfalán, Ciclofosfamida, Prednisona
VP	Etopósido, Cisplatino
V-TAD	Etopósido, Tioguanina, Daunorubicina, Citarabina
5+2	Citarabina, Daunorubicina, Mitoxantrona
7+3	Citarabina con/, Daunorubicina o Idarubicina o Mitoxantrona
"8 en 1"	Metilprednisolona, Vincristina, Lomustina, Procarbazina, Hidroxiurea, Cisplatino, Citarabina, Dacarbazina

5 Un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con métodos no químicos de tratamiento del cáncer. Un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con terapia de radiación. Un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con cirugía, con termoablación, con terapia de ultrasonidos dirigida o con crioterapia.

10 Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento de una afección del metabolismo óseo, tales como los agentes identificados anteriormente.

15 Se desvela en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente quimioterapéutico.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- 20 a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
 b) instrucciones para la administración de las formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, para tratar o prevenir cualquiera de las afecciones analizadas anteriormente, por ejemplo, la pérdida ósea.

25 El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la pérdida ósea (por ejemplo, un bisfosfonato) como se menciona anteriormente. El kit puede comprender adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la pérdida ósea (por ejemplo, un bisfosfonato) como se menciona anteriormente.

30 Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- 35 a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
 b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica para tratar o inhibir el desarrollo de osteoporosis, para tratar o inhibir el desarrollo de periodontitis, para tratar o inhibir el desarrollo de la enfermedad ósea metastásica, para disminuir la incidencia de la metástasis ósea o para retrasar la aparición de la metástasis ósea.

40 El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente. El kit puede comprender adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente.

45 Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- 50 a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la pérdida ósea (por ejemplo, un bisfosfonato) como se menciona anteriormente; y
 b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica y una segunda formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para tratar o inhibir la pérdida ósea, para tratar o inhibir el desarrollo de osteoporosis, para tratar o inhibir el desarrollo de periodontitis, para tratar o inhibir el

desarrollo de la enfermedad ósea metastásica, para disminuir la incidencia de la metástasis ósea o para retrasar la aparición de la metástasis ósea.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- 5
- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente; y
 - b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención para tratar o inhibir la pérdida ósea, para tratar o inhibir el desarrollo de osteoporosis, para tratar o inhibir el desarrollo de periodontitis, para tratar o inhibir el desarrollo de la enfermedad ósea metastásica, para disminuir la incidencia de la metástasis ósea o para retrasar la aparición de la metástasis ósea.
- 10

Mucositis

15 Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la mucositis que comprende administrar un compuesto de la invención. La mucositis, para los fines de la presente solicitud, se refiere a la lesión mucosa inducida por o asociada a la administración de radiación o fármacos (quimioterapia) para el tratamiento del cáncer y las enfermedades relacionadas. La mucositis se manifiesta normalmente como ulceraciones, necrosis tisular y atrofia de las membranas mucosas en cualquier lugar a lo largo del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Por ejemplo, los métodos pueden usarse para tratar ulceraciones y necrosis tisular asociadas a la terapia de radiación y/o a la quimioterapia.

20

Se desvela en el presente documento un método para prevenir el desarrollo de mucositis inducida por quimioterapia o por terapia de radiación que comprende administrar un compuesto de la invención. Un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con quimioterapia o terapia de radiación.

25

Se desvela en el presente documento un método para mejorar las tasas de supervivencia reduciendo la incidencia de la mucositis inducida por quimioterapia o por terapia de radiación que comprende administrar un compuesto de la invención. La tasa de la mucositis grave que amenaza la vida, de grado 4 en la escala WHO, se esperaría reducirse desde una incidencia media del 60 % en pacientes sin tratar hasta un 20 % o menos en pacientes que reciben un tratamiento objeto.

30

El método para tratar o prevenir la mucositis puede comprender administrar un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adicional útil en el tratamiento de la mucositis. El compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con un agente antimicrobiano. El compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con un factor de crecimiento. El compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con un agente que inhiba la síntesis de ceramida, un agente que bloquee la actividad de la ceramida o un agente que degrade la ceramida.

35

El método para tratar o prevenir la mucositis puede comprender administrar un compuesto de la invención conjuntamente con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos de la invención incluyen cualquier agente quimioterapéutico adecuado o terapia de combinación como se ha expuesto anteriormente.

40

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de la mucositis, tales como los agentes identificados anteriormente.

45

Se desvela en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente quimioterapéutico.

50

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

55

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
 - b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir la mucositis, para prevenir el desarrollo de mucositis inducida por quimioterapia o por terapia de radiación o para mejorar las tasas de supervivencia reduciendo la incidencia de la mucositis inducida por terapia.
- 60

El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la mucositis (por ejemplo, un agente antimicrobiano, un factor de crecimiento, un agente que inhiba la síntesis de ceramida, un agente que bloquee la actividad de la ceramida o un agente que degrade la ceramida)

65

como se menciona anteriormente. El kit puede comprender adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la mucositis (por ejemplo, un agente antimicrobiano, un factor de crecimiento, un agente que inhiba la síntesis de ceramida, un agente que bloquee la actividad de la ceramida o un agente que degrade la ceramida) como se menciona anteriormente.

El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente. El kit puede comprender adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la mucositis (por ejemplo, un agente antimicrobiano, un factor de crecimiento, un agente que inhiba la síntesis de ceramida, un agente que bloquee la actividad de la ceramida o un agente que degrade la ceramida) como se menciona anteriormente; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir la mucositis, para prevenir el desarrollo de mucositis inducida por quimioterapia o por terapia de radiación o para mejorar las tasas de supervivencia reduciendo la incidencia de la mucositis inducida por terapia.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente quimioterapéutico como se menciona anteriormente; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir la mucositis, para prevenir el desarrollo de mucositis inducida por quimioterapia o por terapia de radiación o para mejorar las tasas de supervivencia reduciendo la incidencia de la mucositis inducida por terapia.

Enfermedad cardiovascular

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. El método puede comprender la administración opcional conjunta con una estatina.

Enfermedad cardiovascular se refiere a uno o más estados de enfermedad del árbol cardiovascular (incluyendo el corazón). Las enfermedades del árbol cardiovascular y las enfermedades de los órganos dependientes incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a ninguno cualquiera o más de:

- trastornos del músculo cardíaco (cardiomiopatía o miocarditis) tales como cardiomiopatía idiopática, cardiomiopatía metabólica que incluye cardiomiopatía diabética, cardiomiopatía alcohólica, cardiomiopatía inducida por fármacos, cardiomiopatía isquémica y cardiomiopatía hipertensa;
- trastornos ateromatosos de los vasos sanguíneos principales (enfermedad macrovascular) tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias poplíteas;
- trastornos tóxicos, inducidos por fármacos y metabólicos (incluyendo, pero no limitados a, hipertensos y/o diabéticos) de los vasos sanguíneos pequeños (enfermedad microvascular) tales como las arteriolas retinianas, las arteriolas glomerulares, los vasa nervorum, las arteriolas cardíacas y los lechos capilares asociados del ojo, del riñón, del corazón y de los sistemas nerviosos central y periférico; y
- la ruptura de la placa de lesiones ateromatosas de los vasos sanguíneos principales tales como la aorta, las arterias coronarias, las arterias carótidas, las arterias cerebrovasculares, las arterias renales, las arterias ilíacas, las arterias femorales y las arterias poplíteas.

Todavía otros trastornos que deben tratarse con compuestos de la invención incluyen restenosis, por ejemplo, después de la intervención coronaria, y trastornos relacionados con un nivel anormal de colesterol de alta densidad y de baja densidad.

Se desvelan en el presente documento métodos para tratar una enfermedad o un trastorno vascular. El trastorno vascular puede incluir cualquier enfermedad o trastorno vascular que comprenda un elemento autoinmune, por ejemplo uno que esté causado por una respuesta autoinmune. Los trastornos vasculares ejemplares incluyen uno o más de enfermedad y fenómeno de Raynaud, uveítis anterior, vasculitis, trastorno vascular obliterante, formación de ateroma, arterioesclerosis, arteritis (por ejemplo, arteritis Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes), hiperplasia mioíntima (natural o después de una angioplastia), engrosamiento inflamatorio y autoinmune de la capa

íntima y/o muscular de los vasos sanguíneos, lesiones inflamatorias de los vasos sanguíneos, enfermedad cardíaca aterosclerótica, lesión por reperfusión, perturbaciones de la conducción cardíaca, miocarditis e infarto de miocardio.

5 Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir el ataque cardíaco o la arritmia en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. Se desvela en el presente documento un método para prevenir la muerte cardíaca en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. El método puede comprender la administración conjunta opcional con una estatina.

10 Los compuestos de la invención son capaces de solucionar la inflamación. Se cree que varios aspectos de la enfermedad cardiovascular, en particular la formación de placas en las paredes de los vasos ateroscleróticos, están íntimamente relacionados con la inflamación. Hoy en día se cree que los marcadores en suero de la inflamación tales como el CRP pueden ser tan predictivos del riesgo de enfermedad cardiovascular como los niveles elevados de LDL. De esta manera, los compuestos de la invención son útiles tratando o previniendo la enfermedad cardiovascular. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de la inflamación arterial y/o de la arterioesclerosis.

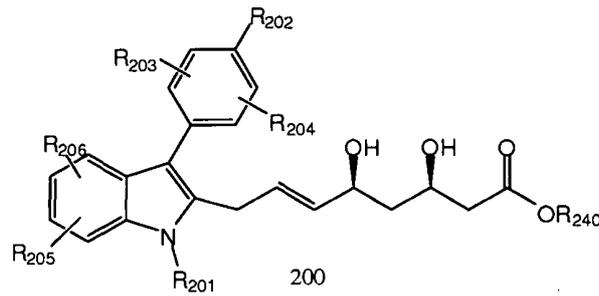
20 Otro mecanismo por el que los compuestos de la invención pueden ser eficaces tratando o previniendo la enfermedad cardiovascular es inhibir las modificaciones estructurales y funcionales del HDL que son un efecto inmediato de la respuesta a la fase aguda comúnmente vista en la enfermedad cardiovascular con placas activas de la pared de los vasos ateroscleróticos. De esta manera, los compuestos de la invención pueden aumentar los niveles del HDL (o prevenir la disminución de los niveles de HDL) y restaurar los efectos de barrido del HDL. Esto puede dar lugar a una relación mejorada de LDL/HDL en suero.

25 Además de los niveles de HDL aumentados, las estatinas también demuestran una actividad anti-inflamatoria que contribuye a su capacidad de disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y tratar la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, el potencial completo anti-inflamatorio de las estatinas no puede utilizarse clínicamente como una monoterapia debido a las altas dosis requeridas, que pueden dar lugar a una tasa aumentada y un nivel de gravedad de los eventos adversos limitantes del tratamiento, en particular toxicidad hepática.

30 Ventajosa y sorprendentemente, el tratamiento o la prevención de la enfermedad cardiovascular con una combinación de estatina y un compuesto de la invención da lugar a una potenciación mutua tanto de las propiedades anti-inflamatorias como de las propiedades que elevan el HDL en suero de las dos clases de compuestos mientras que se evitan los riesgos asociados a dosis altas de estatinas solas.

35 En los métodos, en los que se administra un compuesto de la invención conjuntamente con una estatina (es decir, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa), la estatina puede elegirse de cualquier estatina conocida en la técnica. Las estatinas adecuadas para dicha administración conjunta incluyen, pero no se limitan a, mevastatina (éster de (1S,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-7-metil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftalenilo del ácido (2S)-2-metil butanoico), atorvastatina (ácido (βR,δR)-2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenilamino)carbonil]-1H-pyrrol-1-heptanoico), fluvastatina (ácido (3R,5S,6E)-rel-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico), lovastatina (éster de (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftalenilo del ácido 2(S)-2-metil-butanoico), pravastatina (ácido (βR,δR,1S,2S,6S,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-β,β,6-trihidroxi-2-metil-8-[(2S)-2-metil-1-oxobutoxi]-1-naftaleneheptanoico), simvastatina (éster de (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftalenilo del ácido 2,2-dimetil-butanoico), rosuvastatina (ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-(1-metiletil)-2-[metil(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico), eptastatina, pitavastatina (ácido (3R,5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico), cerivastatina (ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-5-(metoximetil)-2,6-bis(1-metiletil)-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico), berivastatina (éster de (R*,S*-(E)-7-(4-(4-fluorofenil)espiro(2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentan-3-il)-3,5-dihidroxi-etilo), dalvastatina ((4R,6S)-rel-6-[(1E)-2-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,4,6,6-tetrametil-1-ciclohexen-1-il]etenil]tetrahydro-4-hidroxi-2H-piran-2-ona), glenvastatina ((4R,6S)-6-[(1E)-2-[4-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-6-fenil-3-piridinil]etenil]tetrahydro-4-hidroxi-2H-piran-2-ona), RP 61969 ([2S-[2a(E),4β]]-;4-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-3-[2-(tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etenil]-1-(2H)-isoquinolinona), SDZ-265859, BMS-180431 (ácido (3R,5S,6E)-rel-9,9-bis(4-fluorofenil)-3,5-dihidroxi-8-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-6,8-nonadienoico), CP-83101 (éster de metilo del ácido (3R,5S,6E)-rel-3,5-dihidroxi-9,9-difenil-6,8-nonadienoico), dihidromevinolina (éster de (1S,3S,4aR,7S,8S,8aS)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftalenilo del ácido (2S)-2-metil-butanoico) y L-669262 (éster 2 de (1S,7R,8R,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-6-oxo-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftalenilo del ácido 2-dimetil-butanoico).

60 Por ejemplo, las estatinas adecuadas para su uso en los métodos incluyen estatinas de fórmula 200:



en la que

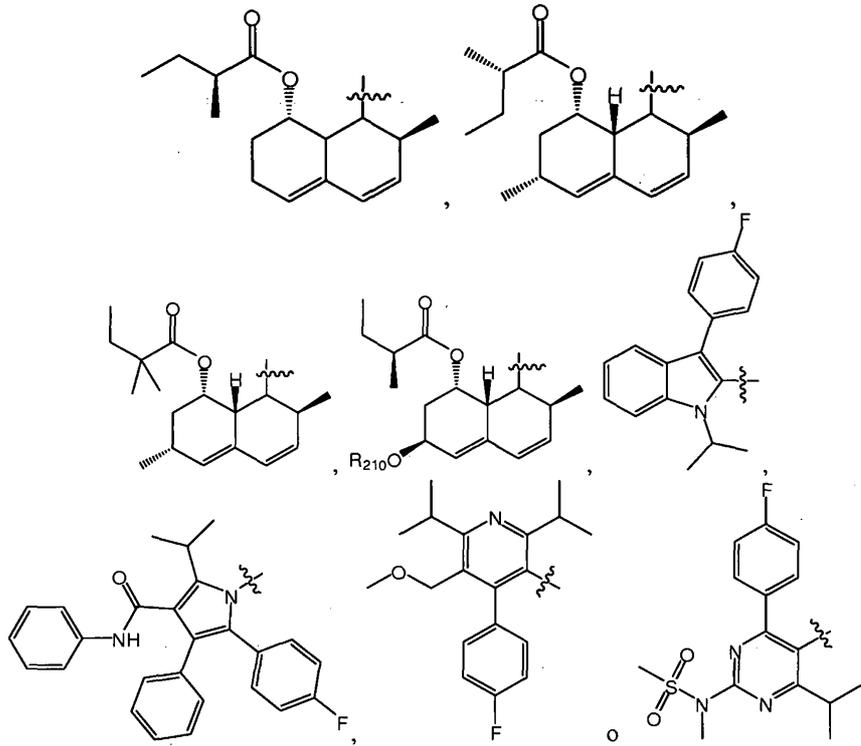
- 5 R₂₀₁ se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o aralquilo;
 R₂₀₂, R₂₀₃ y R₂₀₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo o alquinilo;
 R₂₀₅ y R₂₀₆ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo,
 aralquilo, alcoxi o aralcoxi; y
 R₂₄₀ se selecciona de hidrógeno, R₂₄₁ o M;
 10 R₂₄₁ es un grupo éster fisiológicamente aceptable e hidrolizable; y
 M es un catión farmacéuticamente aceptable;

o enantiómeros o sales o hidratos de la misma.

- 15 Otras estatinas adecuadas para su uso en los métodos incluyen las estatinas de fórmula 201: A-B
 en la que

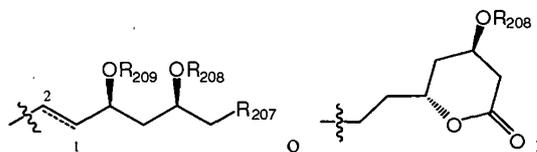
A se selecciona de

20



25

B se selecciona de:



C1 y C2 se unen por un enlace sencillo o uno doble;

R₂₀₇ se selecciona de CO₂R₂₁₅, CONR₂₁₁R₂₁₂ o CH₂OR₂₁₃, o R₂₀₇ y R₂₀₉ pueden formar una lactona;

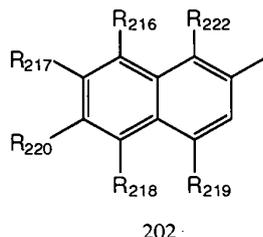
R₂₁₅ se selecciona de H o un resto salino catiónico, o CO₂R₂₁₅ forma un resto éster farmacéuticamente aceptable;

5 R₂₀₈, R₂₀₉ y R₂₁₀ se seleccionan independientemente de H, C(O)R₂₁₄ o C(O)NR₂₁₁R₂₁₂; R₂₁₁ y R₂₁₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo, alquenilo o alquinilo;

R₂₁₃ se selecciona de H o C(O)R₂₁₄; y

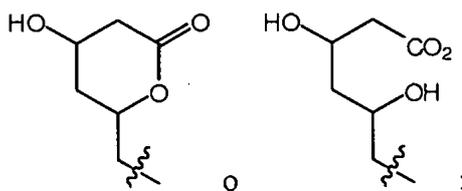
R₂₁₄ se selecciona de alquilo, alquenilo o alquinilo.

10 Otras estatinas adecuadas para su uso en los métodos incluyen las estatinas de fórmula 202:



en la que

15 R₂₂₂ se selecciona de



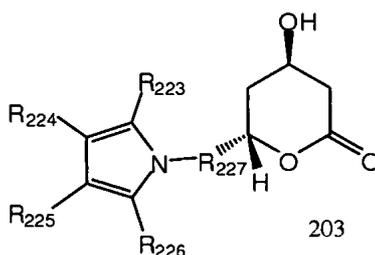
20 R₂₁₆ se selecciona de OH, C₆H₅CO₂ o R₂₂₁CO₂;

R₂₂₁ es un alquilo C₁-C₅, un alquenilo C₂-C₅ o un alquinilo C₂-C₅, ramificado o de cadena recta;

R₂₁₇, R₂₁₈ y R₂₁₉ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₅, alquenilo C₂-C₅, alquinilo C₂-C₅ o acilo C₁-C₅; y

R₂₂₀ se selecciona de H o CH₃.

25 Otras estatinas adecuadas para su uso en los métodos incluyen las estatinas de fórmula 203:



30 en la que

R₂₂₇ es -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- o -CH₂-CH(CH₃)-;

R₂₂₃ es 1-naftilo; 2-naftilo; ciclohexilo; norbornilo; 2-, 3- o 4-piridinilo; fenilo, fenilo sustituido con flúor, cloro, bromo, hidroxilo; trifluorometilo, alquilo, alquenilo o alquinilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono o alcaniloxi de dos a ocho átomos de carbono;

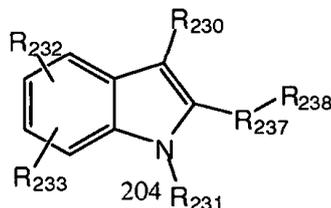
35 R₂₂₄ o bien R₂₂₅ es -CONR₂₂₈R₂₂₉ donde R₂₂₈ y R₂₂₉ son independientemente hidrógeno; alquilo, alquenilo o alquinilo de uno a seis átomos de carbono; 2-, 3- o 4-piridinilo; fenilo; fenilo sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo o carboalcoxi de tres a ocho átomos de carbono; y el otro de R₂₂₄ o R₂₂₅ es hidrógeno; alquilo, alquenilo o alquinilo de uno a seis átomos de carbono; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclohexilo; ciclohexilo;

40 fenilo o fenilo sustituido con flúor, cloro, bromo, hidroxilo; trifluorometilo; alquilo, alquenilo o alquinilo de uno a cuatro átomos de carbono, alcoxi de uno a cuatro átomos de carbono o alcaniloxi de dos a ocho átomos de carbono; y R₂₂₆ es alquilo, alquenilo o alquinilo de uno a seis átomos de carbono; ciclopropilo; ciclobutilo; ciclopentilo; ciclohexilo o trifluorometilo;

o los ácidos de hidroxilo y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, derivados de la apertura del anillo de lactona.

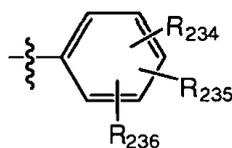
Otras estatinas adecuadas para el uso en los métodos incluyen las estatinas de fórmula 204:

5



en la que

10 uno de R₂₃₀ y R₂₃₁ es



15 y el otro es alquilo, alquenilo o alquinilo C₁₋₆ primario o secundario que no contiene un átomo de carbono asimétrico, cicloalquilo C₃₋₆ o fenil-(CH₂)_m;

R₂₃₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, n-butilo, i-butilo, t-butilo, alcoxi C₁₋₃, n-butoxi, i-butoxi, trifluorometilo, flúor, cloro, fenoxi o benciloxi;

R₂₃₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo, flúor, cloro, fenoxi o benciloxi;

20 R₂₃₆ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₂, alquenilo C₂, alquinilo C₂, alcoxi C₁₋₂, flúor o cloro;

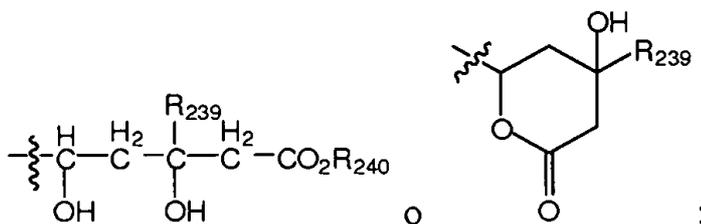
m se selecciona de 1, 2 o 3, con la condición de que tanto R₂₃₅ como R₂₃₆ debe ser hidrógeno cuando R₂₃₄ es hidrógeno, R₂₃₆ debe ser hidrógeno cuando R₂₃₅ es hidrógeno, no más de uno de R₂₃₄ y R₂₃₅ es trifluorometilo, no más de uno de R₂₃₄ y R₂₃₅ es fenoxi y no más de uno de R₂₃₄ y R₂₃₅ es benciloxi;

25 R₂₃₂ se selecciona de alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, n-butilo, i-butilo, t-butilo, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₃, n-butoxi, i-butoxi, trifluorometilo, flúor, cloro, fenoxi o benciloxi;

R₂₃₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃, alquinilo C₂₋₃, alcoxi C₁₋₃, trifluorometilo, flúor, cloro, fenoxi o benciloxi, con la condición de que R₂₃₃ debe ser hidrógeno cuando R₂₃₂ es hidrógeno, no más de uno de R₂₃₂ y R₂₃₃ es trifluorometilo, no más de uno de R₂₃₂ y R₂₃₃ es fenoxi y no más de uno de R₂₃₂ y R₂₃₃ es benciloxi;

30 R₂₃₇ se selecciona de -(CH₂)_n o -CH=CH-, en el que n es 0, 1, 2 o 3;

R₂₃₈ se selecciona de

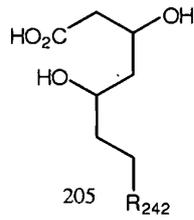


35 R₂₃₉ se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₃ o alquinilo C₂₋₃;

R₂₄₀ se selecciona de hidrógeno, R₂₄₁ o M;

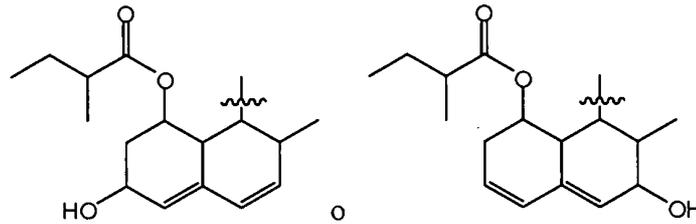
R₂₄₁ es un grupo éster fisiológicamente aceptable e hidrolizable; y M es un catión farmacéuticamente aceptable.

40 Otras estatinas adecuadas para el uso en los métodos incluyen las estatinas de fórmula 205:



en la que

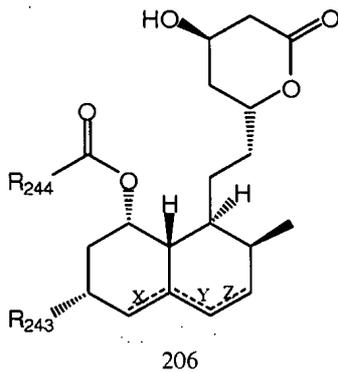
5 R₂₄₂ se selecciona de



o lactonas de anillo cerrado, sales o ésteres de las mismas.

10

Otras estatinas adecuadas para su uso en los métodos incluyen estatinas de fórmula 206:

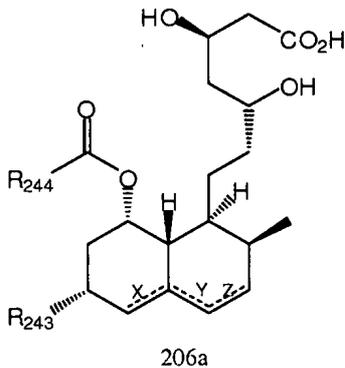


15 en la que

R₂₄₃ se selecciona de H o CH₃;

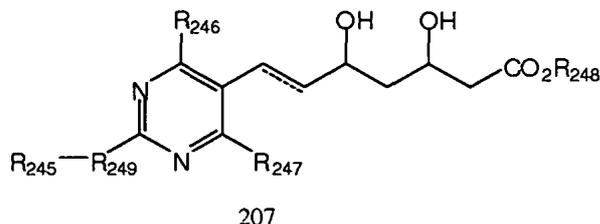
R₂₄₄ se selecciona de 1,1-dimetilpropilo; cicloalquilo C₃₋₁₀; alquenilo C₂₋₁₀; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con CF₃; fenilo; halofenilo, fenil-alquilo C₁₋₃; fenil-alquilo C₁₋₃ en el cual el sustituyente es halo, alquilo C₁₋₃ o alcoxi C₁₋₃; las líneas de puntos en X, Y y Z representan posibles dobles enlaces, dichos dobles enlaces, cuando los hay, estando X o bien Z en combinación o X, Y o Z solos; o el ácido dihidroxi correspondiente de fórmula 206^a

20



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho ácido, un éster de alquilo C₁₋₄ de dicho ácido o un éster de fenildimetilamino- o de acetilamino-sustituido-alquilo C₁₋₄ de dicho ácido. Otras estatinas adecuadas para su uso

en los métodos incluyen estatinas de fórmula 207:



- 5 en el que
 R_{245} es alquilo inferior, alqueno, alquino, arilo o aralquilo, cada uno de los cuales puede tener uno o más sustituyentes;
 R_{246} y R_{247} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo inferior, alqueno, alquino o arilo, y cada uno de dichos alquilo inferior, alqueno, alquino y arilo puede tener uno o más sustituyentes;
 10 R_{248} es hidrógeno, alquilo inferior, alqueno, alquino o un catión capaz de formar una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable;
 R_{249} es azufre, oxígeno o sulfonilo, o imino que puede tener un sustituyente; y
 la línea de puntos representa la presencia o la ausencia de un doble enlace;

15 o la lactona de anillo cerrado correspondiente.

La síntesis de diversas estatinas se expone en los documentos US RE37314, US 4444784, US 4346227, US 5354772, US 4681893 y US 2005/0228042.

20 Se desvela en el presente documento un método para elevar la concentración de HDL en suero (o prevenir una disminución de la concentración de HDL en suero) o disminuir la relación LDL/HDL en suero en un paciente, comprendiendo dicho método administrar a dicho paciente un compuesto de la invención, opcionalmente en combinación con una estatina. El paciente a tratarse en este método puede tener un nivel de colesterol en suero mayor de 189 mg/dl, preferentemente mayor de 200 mg/dl y más preferentemente mayor de 240 mg/dl; y/o una
 25 concentración de LDL en suero mayor de 130 mg/dl, preferentemente mayor de 160 mg/dl y más preferentemente mayor de 189 mg/dl. Además del colesterol en suero y/o los niveles de LDL, otros factores a considerarse son la presencia o la ausencia de enfermedad coronaria y factores de riesgo, tales como la edad (45 o más para hombres, 55 o más para mujeres), el historial familiar de enfermedad cardíaca coronaria, fumar, alta presión sanguínea, nivel de colesterol HDL en suero o presencia de diabetes.

30 Se desvela en el presente documento un método para disminuir los niveles de triglicéridos en un paciente, comprendiendo dicho método administrar a un paciente un compuesto de la invención, opcionalmente en combinación con una estatina.

35 El paciente a tratarse en este método puede estar ya recibiendo un fármaco para disminuir el colesterol. El paciente puede ya estar tomando una estatina, tal como una de las estatinas descritas anteriormente; y continuará tomando ese fármaco conjuntamente con un compuesto de la invención. Alternativamente, el compuesto de la invención puede usarse como reemplazamiento para el fármaco para disminuir el colesterol previamente administrado.

40 Se desvela en el presente documento un método para reducir la dosis de una estatina requerida para lograr un aumento deseado del HDL en suero, una disminución de la relación LDL/HDL en suero o el nivel de colesterol total en suero y/o una disminución del nivel de triglicéridos. Reducir la dosis de estatinas manteniendo propiedades potentes reductoras de lípidos en suero es deseable debido a los efectos secundarios asociados a ciertas estatinas. Los efectos secundarios bien conocidos incluyen, cambios deletéreos en la función hepática, dolor muscular, debilidad, sensibilidad muscular, miopatía. Otros efectos secundarios de las estatinas inducen reducción de la
 45 cognición, deterioro de la memoria, depresión, irritabilidad, dolor no muscular, neuropatía periférica, trastornos del sueño, disfunción sexual, fatiga, mareos, hinchazón, acortamiento de la respiración, cambios en la visión, cambios en la regulación de la temperatura, náuseas, dolor de tripa, sangrado y zumbido en los oídos u otros ruidos.

50 La dosis de una estatina puede reducirse al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 % o más. La reducción actual en la dosis de estatinas dependerá de la naturaleza del compuesto de la invención que se administra, de la cantidad de compuesto de la invención que se administra y de la reducción del nivel de lípidos y/o de triglicéridos deseada, así como otros factores expuestos en otra parte en la presente solicitud que se
 55 consideran normalmente al tratar una enfermedad o afección. La cantidad de compuesto de la invención administrada en este método también dependerá de los factores expuestos anteriormente, así como de la naturaleza y de la cantidad de estatina que se administra. La cantidad del compuesto de la invención administrada en este método puede ser menos del 5 %, menos del 10 %, menos del 15 %, menos del 20 %, menos del 25 %, menos del 30 %, menos del 40 %, menos del 50 %, menos del 60 %, menos del 70 %, menos del 80 % o menos del 90 % de la

dosis del compuesto de la invención requerido para producir un efecto antiinflamatorio. Alternativamente, la cantidad del compuesto de la invención administrada puede estar por encima del 110 %, por encima del 120 %, por encima del 130 %, por encima del 140 %, por encima del 150 %, por encima del 160 %, por encima del 170 %, por encima del 180 %, por encima del 190 % o incluso por encima del 200 % de la dosis del compuesto de la invención requerido para producir un efecto antiinflamatorio.

El método para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular puede comprender la etapa adicional de administrar conjuntamente al paciente otro agente adecuado para tratar la enfermedad cardiovascular, tal como, por ejemplo, un inhibidor de la ciclooxigenasa, un antagonista del receptor de tromboxano, un imitador de la prostaciclina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un vasodilatador, un fármaco protector del cerebro, un estimulante metabólico cerebral, un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, un fármaco trombolítico, un agente antihipertensivo, un bloqueante del canal de calcio, un fármaco antianginoso, un diurético, una solución cardioplégica, un agente cardiotónico, un fármaco antiarrítmico, un agente fibrinolítico, una solución esclerosante, un agente vasoconstrictor, un donante de óxido nítrico, un bloqueante del canal de potasio, un bloqueante del canal de sodio, un fármaco antihiperlipidémico, un inmunosupresor o un agente natriurético.

Los ejemplos de un inhibidor de la ciclooxigenasa incluyen, pero no se limitan a, celecoxib, rofecoxib, meloxicam, valdecoxib, aspirina o indometacina.

Un ejemplo de un antagonista del receptor de tromboxano es ifetrobán.

Los ejemplos de vasodilatadores incluyen, por ejemplo, benciclano, cinarizina, citicolina, ciclandelato, ciclonicato, ebumamonina, fenoxezil, flunarizina, ibudilast, ifenprodilo, lomerizina, naflol, nikamato, nosergolina, nimodipina, papaverina, pentifilina, nifedolina, vincamina, vinpocetina, vichizilo, pentoxifilina, derivados de prostaciclina (tales como prostaglandina E1 y prostaglandina I2), un fármaco bloqueante del receptor de endotelina (tal como bosentán), diltiazem, nicorandilo y nitroglicerina.

Los ejemplos del fármaco protector cerebral incluyen capturadores de radicales (tales como edaravona, vitamina E y vitamina C), antagonistas del glutamato, antagonistas de AMPA, antagonistas del cainato, antagonistas de NMDA, antagonistas de GABA, factores de crecimiento, antagonistas opioides, precursores de fosfatidilcolina, agonistas de la serotonina, fármacos inhibidores del canal de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ y fármacos de apertura del canal de K^+ .

Los ejemplos de los estimulantes metabólicos cerebrales incluyen amantadina, tiaprida y ácido gamma-aminobutírico.

Los ejemplos del anticoagulante incluyen heparinas (tales como heparina sódica, heparina potásica, dalteparina sódica, dalteparina cálcica, heparina cálcica, parnaparina sódica, reviparina sódica y danaparoid sódico), warfarina, enoxaparina, argatrobán, batroxobina y citrato sódico.

Los ejemplos del fármaco antiplaquetario incluyen clorhidrato de ticlopidina, dipiridamol, ciclostazol, icosapentano de etilo, clorhidrato de sarpogrelato, clorhidrato de dilazep, trapidilo, un agente antiinflamatorio no esteroideo (tal como aspirina), beraprost sódico, iloprost e indobufeno.

Los ejemplos del fármaco trombolítico incluyen uroquinasa, activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, activadores del plasminógeno de tipo tisular (tales como alteplasa, tisoquinasa, nateplasa, pamiteplasa, monteplasa y rateplasa), estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, complejo activador de estreptoquinasa-plasminógeno anisoilado (APSAC, Eminase, Beecham Laboratories), activadores del plasminógeno de la glándula salivar de animales y nasaruplasa.

Los ejemplos del fármaco antihipertensivo incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (tales como captoprilo, alaceprilo, lisinoprilo, imidaprilo, quinaprilo, temocaprilo, delaprilo, benazeprilo, cilzaprilo, trandolaprilo, enalaprilo, ceronaprilo, fosinoprilo, imadaprilo, mobertprilo, perindoprilo, ramiprilo, espiraprilo, zofenoprilo, pentoprilo, randolaprilo y las sales de tales compuestos), antagonistas de la angiotensina II (tales como losartán, candesartán, valsartán, eprosartán e irbesartán), fármacos bloqueantes del canal de calcio (tales como aranidipina, efonidipina, nifedipina, felodipina, amlodipina, diltiazem, bepridilo, clentiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, prenilamina, semotiadiol, terodilina, verapamilo, cilnidipina, elgodipina, isradipina, lacidipina, lercanidipina, nimodipina, cinnarizina, flunarizina, lidoflazina, lomerizina, benciclana, etafenona y perhexilina), fármacos bloqueantes del receptor de β -adrenalina (propranolol, pindolol, indenolol, carteolol, bunitrolol, atenolol, acebutolol, metoprolol, timolol, nipradilol, penbutolol, nadolol, tilisolol, carvedilol, bisoprolol, betaxolol, celiprolol, bopindolol, bevantolol, labetalol, alprenolol, amosulalol, arotinolol, befunolol, bucumolol, bufetolol, buferalol, buprandolol, butilidina, butofilolol, carazolol, cetamolol, cloranolol, dilevalol, epanolol, levobunolol, mepindolol, metipranolol, moprolol, nadoxolol, nevilbolol, oxprenolol, practol, pronetolol, sotalol, sufinalol, talindolol, tertalol, toliprolol, xibenolol y esmolol), fármacos bloqueantes del receptor α (tales como amosulalol, prazosina, terazosina, doxazosina, bunazosina, urapidilo, fentolamina, arotinolol, dapiprazol, fenspirida, indoramina, labetalol, naftopidilo, nicergolina, tamsulosina, tolazolina, trimazosina y yohimbina), inhibidores de los nervios simpáticos (tales como clonidina,

guanfacina, guanabenz, metildopa y reserpina), hidralazina, todralazina, budralazina y cadralazina.

Los ejemplos del fármaco antianginoso incluyen fármacos de nitrato (tales como nitrito de amilo, nitroglicerina e isosorbida), fármacos bloqueantes del receptor de β -adrenalina (ejemplificados anteriormente), fármacos bloqueantes del canal de calcio (ejemplificados anteriormente), trimetazidina, dipiridamol, etafenona, dilazep, trapidilo, nicorandilo, enoxaparina y aspirina.

Los ejemplos del diurético incluyen diuréticos de tiazida (tales como hidroclorotiazida, meticlotiazida, bendrofluazida, clorotiazida, triclormetiazida, bencilhidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, politiazida, benzotiazida y penflutizida), diuréticos en bucle (tales como furosemida, ácido etacrínico, bumetanida, piretanida, azosemida y torasemida), diuréticos ahorradores de K^+ (espirolactona, triamtereno, amilorida y canrenoato potásico), diuréticos osmóticos (tales como isosorbida, D-manitol y glicerina), diuréticos no triazídicos (tales como meticrano, tripamida, clortalidona y mefrusida) y acetazolamida.

Los ejemplos del cardiotónico incluyen formulaciones de *Digitalis* (tales como digitoxina, digoxina, metildigoxina, deslanósido, vesnarinona, lanatósido C y proscillaridina), formulaciones de xantina (tales como aminofilina, colina teofilina, diprofilina y proxifilina), formulaciones de catecolamina (tales como dopamina, dobutamina y docarpamina), inhibidores de PDE III (tales como amrinona, olprinona y milrinona), denopamina, ubidecarenona, pimobendán, levosimendán, ácido aminoetil sulfónico, vesnarinona, carperitida y daropato de colforsina.

Los ejemplos del fármaco antiarrítmico incluyen ajmalina, pirmenol, procainamida, cibenzolina, disopiramida, quinidina, aprindina, mexiletina, lidocaína, feniloína, pilsicainida, propafenona, flecainida, atenolol, acebutolol, sotalol, propranolol, metoprolol, pindolol, amiodarona, nifekalant, diltiazem, bepridil, moricizina, tocainida, encainida, propafenona, esmolol, artílida, bretilio, clofilio, isobutilida, sotalol, azimilida, dofetilida, dronedarona, ersentilida, ibutilida, tedisamilol, treceetilida, digitalis, adenosina, cloruro de níquel e iones magnesio y verapamilo.

Los ejemplos del fármaco antihiperlipidémico incluyen atorvastatina, simvastatina, pravastatina sódica, fluvastatina sódica, clonofibrato, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, colestimida, colestiramina, mevastatina (éster de (1S,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-7-metil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftalenilo del ácido (2S)-2-metil butanoico), fluvastatina (ácido (3R,5S,6E)-rel-7-[3-(4-fluorofenil)-1-(1-metiletil)-1H-indol-2-il]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico), lovastatina (éster de (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftalenilo del ácido 2(S)-2-metil-butanoico), pravastatina (ácido (β R, δ R,1S,2S,6S,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro- β , β ,6-trihidroxi-2-metil-8-[(2S)-2-metil-1-oxobutoxi]-1-naftaleneheptanoico), rosuvastatina (ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-(1-metiletil)-2-[metil(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico), eptastatina, pitavastatina (ácido (3R,5S,6E)-7-[2-ciclopropil-4-(4-fluorofenil)-3-quinolinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico), cerivastatina (ácido (3R,5S,6E)-7-[4-(4-fluorofenil)-5-(metoximetil)-2,6-bis(1-metiletil)-3-piridinil]-3,5-dihidroxi-6-heptenoico), berivastatina (éster de (R*,S*-(E)-7-(4-(4-fluorofenil)espiro(2H-1-benzopiran-2,1'-ciclopentan)-3-il)-3,5-dihidroxi-etilo), dalvastatina ((4R,6S)-rel-6-[(1E)-2-[2-(4-fluoro-3-metilfenil)-4,4,6,6-tetrametil-1-ciclohexen-1-il]etenil]tetrahydro-4-hidroxi-2H-piran-2-ona), glenvastatina ((4R,6S)-6-[(1E)-2-[4-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-6-fenil-3-piridinil]etenil]tetrahydro-4-hidroxi-2H-piran-2-ona), RP 61969 ([2S-[2a(E),4 β]]-4-(4-fluorofenil)-2-(1-metiletil)-3-[2-(tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etenil]-1-(2H)-isoquinolinona), SDZ-265859, BMS-180431 (ácido (3R,5S,6E)-rel-9,9-bis(4-fluorofenil)-3,5-dihidroxi-8-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-6,8-nonadienoico), CP-83101 (éster de metilo del ácido (3R,5S,6E)-rel-3,5-dihidroxi-9,9-difenil-6,8-nonadienoico), dihidromevinolina (éster de (1S,3S,4aR,7S,8S,8aS)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahidro-3,7-dimetil-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftalenilo del ácido (2S)-2-metil-butanoico) y L-669262 (éster 2 de (1S,7R,8R,8aR)-1,2,6,7,8,8a-hexahidro-3,7-dimetil-6-oxo-8-[2-[(2R,4R)-tetrahydro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il]etil]-1-naftalenilo del ácido 2-dimetil-butanoico).

Los ejemplos del inmunosupresor incluyen azatioprina, mizoribina, ciclosporina, tacrolimo, gusperimo y metotrexato.

El método para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular puede comprender administrar un compuesto de la invención conjuntamente con medios no químicos para el tratamiento o la prevención de la enfermedad cardiovascular, tales como parte de un régimen que incluye la intervención física (por ejemplo, angioplastia coronaria transluminal percutánea, cirugía coronaria o cirugía vascular). El régimen que incluye la intervención física puede incluir de forma adicional administrar conjuntamente otro agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la enfermedad cardiovascular, tal como los agentes listados anteriormente.

Debe entenderse que los métodos de tratamiento o prevención de la enfermedad cardiovascular pueden incluir administrar conjuntamente uno o más de los agentes anteriores bien como una forma de dosificación separada o como parte de una composición que también comprende una estatina, un compuesto de la invención y opcionalmente además que comprende una estatina. Además, el uso de una composición que comprende tanto una estatina como un compuesto de la invención de acuerdo con la presente invención en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, no imposibilita la administración separada pero conjunta de otra estatina.

El método para aumentar la concentración de HDL en suero, reducir la relación LDL/HDL en suero, reducir la concentración de colesterol total en suero y/o disminuir el nivel de triglicéridos en un paciente puede comprender

adicionalmente administrar a dicho paciente otro ingrediente activo distinto de una estatina. Tal ingrediente activo adicional puede seleccionarse de un reactivo que disminuya el colesterol distinto de estatina, tales como secuestradores de ácidos biliares (colesevelam, colestiramina y colestipol), niacina, fibratos (gemfibrozilo, probucol y clorfibrato).

5 Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de la enfermedad cardiovascular, tales como los agentes identificados anteriormente.

10 Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención;
- b) una o más formas de dosificación única de una estatina como se menciona anteriormente; y
- 15 c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y de la estatina.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
- 20 b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular, elevar la concentración de HDL en suero (o prevenir una disminución de la concentración de HDL en suero), disminuir la relación LDL/HDL en suero y/o disminuir los niveles de triglicéridos.

25 El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención conjuntamente con un agente adecuado para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular, elevar la concentración de HDL en suero (o prevenir una disminución de la concentración de HDL en suero), disminuir la relación LDL/HDL y/o disminuir los niveles de triglicéridos (por ejemplo, una estatina u otro agente adecuado para tratar la enfermedad cardiovascular, tal como, por ejemplo, un inhibidor de la ciclooxigenasa, un antagonista del receptor de tromboxano, un imitador de prostaciclina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un vasodilatador, un fármaco protector del cerebro, un estimulante metabólico cerebral, un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, un agente trombolítico, un agente hipertensivo, un bloqueante del canal de calcio, un fármaco antianginoso, un diurético, una solución cardioplégica, un agente cardiotónico, un agente antiarrítmico, un agente fibrinolítico, una solución esclerosante, un agente vasoconstrictor, un donante de óxido nítrico, un bloqueante del canal de potasio, un bloqueante del canal de sodio, un fármaco antihiperlipidémico, un inmunosupresor o un agente natriurético) como se menciona anteriormente. El kit puede comprender adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular, elevar la concentración de HDL en suero (o prevenir una disminución de la concentración de HDL en suero), disminuir la relación LDL/HDL y/o disminuir los niveles de triglicéridos (por ejemplo, una estatina u otro agente adecuado para tratar la enfermedad cardiovascular, tal como, por ejemplo, un inhibidor de la ciclooxigenasa, un antagonista del receptor de tromboxano, un imitador de prostaciclina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un vasodilatador, un fármaco protector del cerebro, un estimulante metabólico cerebral, un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, un agente trombolítico, un agente hipertensivo, un bloqueante del canal de calcio, un fármaco antianginoso, un diurético, una solución cardioplégica, un agente cardiotónico, un agente antiarrítmico, un agente fibrinolítico, una solución esclerosante, un agente vasoconstrictor, un donante de óxido nítrico, un bloqueante del canal de potasio, un bloqueante del canal de sodio, un fármaco antihiperlipidémico, un inmunosupresor o un agente natriurético) como se menciona anteriormente.

50 Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular, elevar la concentración de HDL en suero (o prevenir una disminución de la concentración de HDL en suero), disminuir la relación LDL/HDL y/o disminuir los niveles de triglicéridos (por ejemplo, una estatina u otro agente adecuado para tratar la enfermedad cardiovascular, tal como, por ejemplo, un inhibidor de la ciclooxigenasa, un antagonista del receptor de tromboxano, un imitador de prostaciclina, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un vasodilatador, un fármaco protector del cerebro, un estimulante metabólico cerebral, un anticoagulante, un fármaco antiplaquetario, un agente trombolítico, un agente hipertensivo, un bloqueante del canal de calcio, un fármaco antianginoso, un diurético, una solución cardioplégica, un agente cardiotónico, un agente antiarrítmico, un agente fibrinolítico, una solución esclerosante, un agente vasoconstrictor, un donante de óxido nítrico, un bloqueante del canal de potasio, un bloqueante del canal de sodio, un fármaco antihiperlipidémico, un inmunosupresor o un agente natriurético); y
- 55 b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular, elevar la concentración de HDL en suero (o prevenir una disminución de la concentración de HDL en suero), disminuir la relación LDL/HDL en suero y/o disminuir los niveles de triglicéridos.
- 65

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende una estatina como se menciona anteriormente; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular, elevar la concentración de HDL en suero (o prevenir una disminución de la concentración de HDL en suero), disminuir la relación LDL/HDL en suero y/o disminuir los niveles de triglicéridos.

Enfermedades inflamatorias generales

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

Los ejemplos de afecciones inflamatorias, que pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de un compuesto de la invención incluyen, pero no se limitan a, inflamación de los pulmones, de las articulaciones, del tejido conjuntivo, de los ojos, de la nariz, del intestino, del riñón, del hígado, de la piel, del sistema nervioso central, del sistema vascular y del corazón. Las afecciones inflamatorias que pueden tratarse mediante los compuestos de la invención incluyen inflamación debida a la infiltración de los leucocitos u otras células efectoras inmunes en el tejido afectado. Otros ejemplos relevantes de afecciones inflamatorias que pueden tratarse mediante la presente invención incluyen inflamación causada por agentes infecciosos, incluyendo, pero no limitado a, virus, bacterias, hongos y parásitos.

Las afecciones inflamatorias del pulmón incluyen, pero no se limitan a, asma, síndrome de distrés respiratorio adulto, bronquitis, inflamación pulmonar, fibrosis pulmonar y fibrosis quística (que puede adicional o alternativamente implicar al tracto gastro-intestinal u otro tejido o tejidos). Las afecciones inflamatorias de las articulaciones incluyen artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis gotosa y otras afecciones artríticas. Los trastornos oculares con un componente inflamatorio incluyen, pero no se limitan a, uveítis (incluyendo iritis), conjuntivitis, escleritis, queratoconjuntivitis seca y enfermedades retinianas, incluyendo, pero no limitado a, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, retinitis pigmentosa y degeneración macular seca y húmeda relacionada con la edad. Las afecciones inflamatorias del intestino incluyen la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa y la proctitis distal.

Las afecciones inflamatorias de la piel incluyen, pero no se limitan a, afecciones asociadas a la proliferación celular, tales como psoriasis, eccema y dermatitis (por ejemplo, dermatitis eccematosas, dermatitis tópica y seborreica, dermatitis de contacto alérgica o irritante, eccema craquelé, dermatitis fotoalérgica, dermatitis fototóxica, fitofotodermatitis, dermatitis por radiación y dermatitis por estasis). Otras enfermedades inflamatorias de la piel incluyen, pero no se limitan a, escleroderma, úlceras y erosiones que resultan de traumatismos, quemaduras, trastornos ampulosos o isquemia de la piel o de las membranas mucosas, varias formas de ictiosis, epidermólisis ampulosa, cicatrices hipertróficas, queloides, cambios cutáneos intrínsecos de la edad, fotoenvejecimiento, formación de ampollas por fricción provocadas por el cizallamiento mecánico de la piel y atrofia cutánea que resulta del uso tópico de corticosteroides. Las afecciones inflamatorias adicionales de la piel incluyen inflamación de las membranas mucosas, tales como queilitis, labios agrietados, mucositis y vulvovaginitis.

Los trastornos inflamatorios del sistema inmune incluyen, pero no se limitan a, tiroiditis autoinmune (enfermedad de Hashimoto), diabetes Tipo I e inflamación aguda y crónica de la corteza adrenal. Las afecciones inflamatorias del sistema cardiovascular incluyen, pero no se limitan a, daño por infarto coronario, enfermedad vascular periférica, miocarditis, vasculitis, revascularización de la estenosis, arterioesclerosis y enfermedad vascular asociada a diabetes Tipo II.

La afección inflamatoria del riñón, incluye, pero no se limita a, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefritis por lupus, nefritis secundaria a la enfermedad de Wegener, fallo renal agudo secundario a nefritis aguda, síndrome de Goodpasture, síndrome post-obstructivo e isquemia tubular.

Las afecciones inflamatorias del hígado incluyen, pero no se limitan a, hepatitis (que surge a partir de infección vírica, respuestas autoinmunes, tratamientos farmacológicos, toxinas, agentes ambientales o como una consecuencia secundaria de un trastorno primario).

Las afecciones inflamatorias del sistema nervioso central incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple y enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o demencia asociada a la infección por VIH.

Otras afecciones inflamatorias incluyen enfermedad periodontal, necrosis tisular en inflamación crónica, choque endotóxico, trastornos de proliferación del músculo liso, enfermedad de injerto contra hospedador, daño tisular posterior a la lesión de reperusión de isquemia y rechazo de injerto después de una cirugía de trasplante.

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la inflamación asociada al sanado de heridas post-quirúrgicas en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

5 Debe observarse que los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir cualquier enfermedad que tenga un componente inflamatorio, tales como aquellas enfermedades citadas anteriormente. Además, las afecciones inflamatorias citadas anteriormente se entiende que son ejemplares más que exhaustivas.

10 Los expertos en la materia reconocerán que las afecciones inflamatorias adicionales (por ejemplo desequilibrio inmune sistémico o local o disfunción debido a una lesión, un trastorno heredado o un intoxicante o perturbante ambiental a la fisiología del sujeto) pueden tratarse o prevenirse mediante los compuestos de la presente invención. De esta manera, los métodos desvelados en el presente documento pueden usarse para tratar o prevenir cualquier enfermedad que tenga un componente inflamatorio, incluyendo, pero no limitado a, aquellas enfermedades citadas anteriormente.

15 Se desvelan en el presente documento también métodos para tratar o prevenir artritis, enfermedad inflamatoria del intestino, uveítis, inflamación ocular, asma, inflamación pulmonar, fibrosis quística, psoriasis, inflamación arterial, enfermedades cardiovasculares, esclerosis múltiple o enfermedad neurodegenerativa administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

20 Se desvelan en el presente documento también métodos para tratar la isquemia administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. La isquemia puede ser isquemia cardíaca, isquemia cerebral, isquemia intestinal (por ejemplo colitis isquémica o isquemia mesentérica) o isquemia cutánea.

25 Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la enfermedad inflamatoria en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención conjuntamente con un glucocorticoide.

30 Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección inflamatoria (por ejemplo, cualquiera de las afecciones inflamatorias descritas anteriormente) que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención conjuntamente con un glucocorticoide.

35 Los compuestos de la invención son capaces de solucionar la inflamación. También se sabe que los glucocorticoides tienen un papel tratando la inflamación. Sin embargo, el potencial completamente anti-inflamatorio de los glucocorticoides normalmente se limita clínicamente como una monoterapia debido a la tasa y la severidad de eventos adversos limitantes del tratamiento que acompañan a los regímenes de dosificación altos o prolongados. Por ejemplo, la administración de los glucocorticoides puede dar como resultado efectos secundarios que imitan la enfermedad de Cushing. Estos efectos secundarios y otros asociados al uso de los glucocorticoides incluyen aumento del apetito y ganancia de peso, depósitos de grasa en el pecho, en la cara, en la espalda superior y en el estómago, retención de agua y sal que da lugar a hinchazón y edema, presión sanguínea alta, diabetes, cicatrizado lento de las heridas, osteoporosis, cataratas, acné, debilidad muscular, delgadez de la piel, susceptibilidad a la infección aumentada, úlceras de estómago, sudoración aumentada, cambios de humor, problemas psicológicos tales como depresión, y supresión adrenal y crisis. Ventajosamente, el tratamiento de la enfermedad inflamatoria con una combinación de un glucocorticoide y un compuesto de la invención potencia las propiedades anti-inflamatorias de ambas clases de compuestos reduciendo los efectos asociados a altas dosis de glucocorticoides solos.

45 En los métodos desvelados en el presente documento, en los que un glucocorticoide se administra conjuntamente con un compuesto de la invención, el glucocorticoide puede elegirse de cualquier glucocorticoide conocido en la técnica. Los glucocorticoides adecuados para dicha administración conjunta incluyen, pero no se limitan a, alclometasona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, flucolorolona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, flucinolona acetona, flucinolona, flucortina, flucortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednideno, fluticasona, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisona/prednisolona, prednilidno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, mometasona, propionato de fluticasona, dipropionato de beclometasona, flucinolona, hemihidrato de flunisolida, furoato de mometasona monohidrato, desoximetasona, diacetato de diflorasona, acetato de hidrocortisona, difluorcortolona, fluorocortisona, flumetasona, flunisolida, fluorocortolona, prednisolona, prednisona, cortisol, 6a-metilprednisolona, dipropionato de alclometasona, flucolorolona acetona, flucinolona acetona, benzoato de betametasona, butilo de flucortina, dipropionato de betametasona, preparaciones de flucortolona, valerato de betametasona, acetato de fluprednideno, flurandrenolona, propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, acetato de metilprednisolona, valerato de diflucortolona, pivalato de flumetasona o triamcinolona acetona o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65 El paciente a tratarse mediante un método desvelado en el presente documento puede estar ya recibiendo un fármaco antiinflamatorio (distinto a un glucocorticoide). Por ejemplo, el paciente puede ya estar tomando un

glucocorticoide, tal como uno de los glucocorticoides descritos anteriormente, y continuará tomando ese fármaco conjuntamente con un compuesto de la invención. Alternativamente, el compuesto de la invención se usará como un reemplazamiento para el fármaco antiinflamatorio previamente administrado.

5 Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para reducir la dosis de un glucocorticoide requerido para lograr un efecto antiinflamatorio deseado. Reducir la dosis de glucocorticoide manteniendo las propiedades potentes antiinflamatorias es altamente deseable debido a los efectos secundarios asociados a ciertos glucocorticoides. Los efectos secundarios de los glucocorticoides incluyen aumento del apetito y ganancia de peso, depósitos de grasa en el pecho, en la cara, en la espalda superior y en el estómago, retención de agua y sal que da lugar a hinchazón y edema, presión sanguínea alta, diabetes, cicatrizado lento de las heridas, osteoporosis, cataratas, acné, debilidad muscular, delgadez de la piel, susceptibilidad a la infección aumentada, úlceras de estómago, sudoración aumentada, cambios de humor, problemas psicológicos tales como depresión, y supresión adrenal y crisis.

15 Por ejemplo, la dosis de un glucocorticoide puede reducirse al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o más. La reducción actual en la dosis de glucocorticoides dependerá de la naturaleza del compuesto de la invención que se administra, de la reducción de la inflamación deseada, y de otros factores expuestos en otra parte en la presente solicitud que se consideran normalmente al tratar una enfermedad o afección. La cantidad de compuesto de la invención administrada en este método también dependerá de los factores expuestos anteriormente, así como de la naturaleza y de la cantidad de glucocorticoide que se administra. La cantidad del compuesto de la invención administrada en este método puede ser menos del 5 %, menos del 10 %, menos del 15 %, menos del 20 %, menos del 25 %, menos del 30 %, menos del 40 %, menos del 50 %, menos del 60 %, menos del 70 %, menos del 80 % o menos del 90 % de la dosis del compuesto de la invención requerido para producir un efecto antiinflamatorio sin la administración conjunta con un glucocorticoide.

El método para tratar o prevenir la enfermedad inflamatoria desvelada en el presente documento puede comprender la etapa adicional de administrar conjuntamente al paciente otro agente antiinflamatorio, tal como, por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), estabilizador de mastocitos o un modificador de leucotrienos.

El uso de una composición que comprende un compuesto de la invención y un glucocorticoide en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, no excluye la administración separada pero conjunta de otro corticosteroide.

El uso de una composición que comprende tanto un compuesto de la invención como un glucocorticoide en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, no excluye la administración separada pero conjunta de otro glucocorticoide.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención administrando conjuntamente un glucocorticoide. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes anti-inflamatorios.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un glucocorticoide como se menciona anteriormente; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del glucocorticoide.

Se describe en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
- b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir un trastorno o una afección como se ha analizado anteriormente, por ejemplo, una enfermedad inflamatoria.

El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un glucocorticoide como se menciona anteriormente.

El kit puede comprender adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un glucocorticoide como se menciona anteriormente.

El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un estabilizador de mastocitos o un modificador de leucotrienos) como se menciona anteriormente. El kit puede comprender adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un estabilizador de mastocitos o un modificador de leucotrienos) como se menciona anteriormente.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria y por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un estabilizador de mastocitos o un modificador de leucotrienos como se menciona anteriormente; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria.

La presente invención proporciona un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un glucocorticoide como se menciona anteriormente; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria.

Enfermedades metabólicas

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir trastornos complejos que tienen un componente inflamatorio en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, el trastorno complejo que tiene un componente inflamatorio es diabetes tipo 2 u obesidad.

Se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir trastornos metabólicos en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. El trastorno metabólico puede seleccionarse de un trastorno de la alimentación, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensión o síndrome metabólico.

Adicionalmente se desvela en el presente documento un método para tratar o prevenir la diabetes tipo 1 en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. Se describe adicionalmente en el presente documento un método para tratar un paciente en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar un paciente que muestra uno o más signos de alerta de la diabetes tipo 1, tal como sed extrema; micción frecuente; somnolencia o letargia; azúcar en la orina; cambios repentinos de la visión; apetito aumentado; pérdida de peso repentina; olor afrutado, dulce o parecido al vino en el aliento; respiración pesada, elaborada; estupor; o inconsciencia, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir la diabetes tipo 2 en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. Se describe adicionalmente en el presente documento un método para tratar un paciente en riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar un paciente que muestra uno o más signos de alerta de la diabetes tipo 2, tal como sed extrema; micción frecuente; somnolencia o letargia; azúcar en la orina; cambios repentinos de la visión; apetito aumentado; pérdida de peso repentina; olor afrutado, dulce o parecido al vino en el aliento; respiración pesada, elaborada; estupor; o inconsciencia, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para proteger, por ejemplo, promoviendo el crecimiento y/o la supervivencia de las células beta de los islotes de Langerhans de la toxicidad activada por lípidos o glucosa en un paciente que comprende administrar al paciente un compuesto de la invención.

Los métodos para tratar o prevenir un trastorno complejo que tiene un componente inflamatorio, tal como diabetes tipo 2, o para tratar la diabetes tipo 1 pueden comprender la etapa adicional de administrar conjuntamente al paciente otro tratamiento para la diabetes incluyendo, pero no limitado a, sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, acetohexamida, tolazamida, gliclazida, gliquidona o glimepirida), medicaciones que disminuyen la cantidad de glucosa producida por el hígado (por ejemplo, metformina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida o nateglinida), medicaciones que disminuyen la absorción de carbohidratos desde el intestino (por ejemplo, inhibidores de la alfa glucosidasa tales como acarbosa), medicaciones que efectúan control glucémico (por ejemplo, pramlintida o exenatida), inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina), tratamiento de insulina o combinaciones de los anteriores.

Los métodos para tratar o prevenir un trastorno complejo que tiene un componente inflamatorio, tal como la obesidad, pueden comprender la etapa adicional de administrar conjuntamente al paciente otro tratamiento para la obesidad incluyendo, pero no limitado a, orlistat, sibutramina, fendimetrazina, fentermina, dietilpropiona, benzfetamina, mazindol, dextroanfetamina, rimonabant, cetilistat, GT 389-255, APD356, pramlintida/AC137, PII3-36, AC 162352/PII3-36, oxintomodulina, TM 30338, AOD 9604, oleoil-estrona, bromocriptina, efedrina, leptina, pseudoefedrina o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de trastornos metabólicos, tales como los agentes identificados anteriormente.

- 5 Se desvela en el presente documento un kit que comprende:
- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
 - 10 b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica por ejemplo, para tratar o prevenir trastornos complejos que tienen un componente inflamatorio (por ejemplo, diabetes tipo 2 u obesidad), tratar o prevenir trastornos metabólicos (por ejemplo, trastorno de la alimentación, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensión o síndrome metabólico), tratar o prevenir la diabetes tipo 1, tratar un paciente en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1, tratar un paciente que muestra signos de alerta de la diabetes tipo 1 o proteger (por ejemplo, promoviendo el crecimiento y/o la supervivencia de) las células beta de los Islotes de Langerhans de la toxicidad activada por lípidos o glucosa.

El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la diabetes (por ejemplo, sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, acetohexamida, tolazamida, gliclazida, gliquidona o glimepirida), medicaciones que disminuyen la cantidad de glucosa producida por el hígado (por ejemplo, metformina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida o nateglinida), medicaciones que disminuyen la absorción de carbohidratos desde el intestino (por ejemplo, inhibidores de la alfa glucosidasa tales como acarbosa), medicaciones que efectúan control glucémico (por ejemplo, pramlintida o exenatida), inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina), tratamiento de insulina o combinaciones de los anteriores) como se menciona anteriormente. El kit puede comprender adicionalmente una segunda composición farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la diabetes (por ejemplo, sulfonilureas (por ejemplo, clorpropamida, tolbutamida, gliburida, glipizida, acetohexamida, tolazamida, gliclazida, gliquidona o glimepirida), medicaciones que disminuyen la cantidad de glucosa producida por el hígado (por ejemplo, metformina), meglitinidas (por ejemplo, repaglinida o nateglinida), medicaciones que disminuyen la absorción de carbohidratos desde el intestino (por ejemplo, inhibidores de la alfa glucosidasa tales como acarbosa), medicaciones que efectúan control glucémico (por ejemplo, pramlintida o exenatida), inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina), tratamiento de insulina o combinaciones de los anteriores) como se menciona anteriormente.

El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la obesidad, como se menciona anteriormente. El kit puede comprender adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la obesidad, como se menciona anteriormente.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- 45 a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la obesidad como se menciona anteriormente; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir trastornos complejos que tienen un componente inflamatorio (por ejemplo, diabetes tipo 2 u obesidad), tratar o prevenir trastornos metabólicos (por ejemplo, trastorno de la alimentación, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensión o síndrome metabólico), tratar o prevenir la diabetes tipo 1, tratar un paciente en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1, tratar un paciente que muestra signos de alerta de la diabetes tipo 1 o proteger (por ejemplo, promoviendo el crecimiento y/o la supervivencia de) las células beta de los Islotes de Langerhans de la toxicidad activada por lípidos o glucosa.

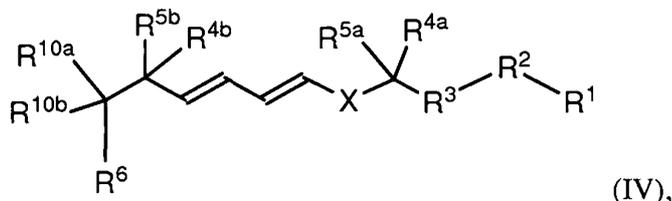
Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- 55 a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de la obesidad como se menciona anteriormente; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir trastornos complejos que tienen un componente inflamatorio (por ejemplo, diabetes tipo 2 u obesidad), tratar o prevenir trastornos metabólicos (por ejemplo, trastorno de la alimentación, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensión o síndrome metabólico), tratar o prevenir la diabetes tipo 1, tratar un paciente en riesgo de desarrollar diabetes tipo 1, tratar un paciente que muestra signos de alerta de la diabetes tipo 1 o proteger (por ejemplo, promoviendo el crecimiento y/o la supervivencia de) las células beta de los Islotes de Langerhans de la toxicidad activada por lípidos o glucosa.

Afecciones oftálmicas

La presente invención proporciona el compuesto 1001 para su uso en un método para tratar o prevenir una afección oftálmica en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente el compuesto 1001 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección oftálmica (tal como ojos secos) en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de fórmula IV,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X se selecciona de $-C\equiv C-$, $-C(R^7)=C(R^7)-$, $-(\text{ciclopropil})-$, $-(\text{ciclobutil})-$, $-(\text{ciclopentil})-$ y $-(\text{ciclohexil})-$;

R^1 se selecciona de $-OR^a$, $-N(R^a)SO_2R^c$ y $-N(R^a)(R^b)$, en el que cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroalquilo y R^c se selecciona de alquilo C_1-C_6 , arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroalquilo;

R^2 se selecciona de $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-PO(OR)-$ y tetrazol;

R se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^3 se selecciona de un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, $-(CH_2)_n$, $CH_2C(O)CH_2$ y $-CH_2-O-CH_2$, en el que

n es un número entero de 1 a 3;

cualquier átomo de hidrógeno en R^3 se reemplaza opcional e independientemente por halo, alquilo (C_1-C_5), perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo u O-alquilo (C_1-C_5); y

cualquiera dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono común en R^3 opcionalmente se toman juntos con el átomo de carbono al que se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, $-OH$, $-O$ -alquilo (C_1-C_5), $-O$ -arilo, O-heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C_1-C_5), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo, $-O-C(O)$ -O-alquilo (C_1-C_5), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo y $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en los que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C_1-C_5), O-alquilo (C_1-C_5), hidroxilo, carboxilo, éster, alcóxicarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro;

cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_5), perfluoroalquilo, arilo y heteroarilo, preferentemente hidrógeno, halo y alquilo (C_1-C_5);

R^6 se selecciona de fenilo, -alquilo (C_1-C_5), cicloalquilo (C_3-C_7), $-C\equiv C$ -fenilo, $-C\equiv C$ -cicloalquilo (C_3-C_7), $-C\equiv C$ -alquilo (C_1-C_5) y $-O$ -fenilo, en el que el fenilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_5), O-alquilo (C_1-C_5), hidroxilo, carboxilo, éster, alcóxicarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro,

Y R^6 se selecciona adicionalmente de $-C\equiv CH$ cuando:

a) X es $-C(R^7)=C(R^7)-$ o $-(\text{ciclopropil})-$;

b) cada uno de R^{4a} y R^{4b} es hidrógeno o halo; o

c) cada uno de R^{5a} y R^{5b} es halo; o

d) R^2 es $-CH_2-$;

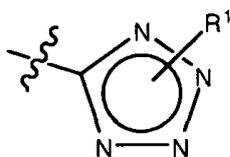
cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo (C_1-C_5) o dos apariciones de R^7 pueden opcionalmente tomarse juntas con los carbonos a los que se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros;

cada uno de R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_5), perfluoroalquilo, O-alquilo (C_1-C_5), arilo y heteroarilo o R^{10a} y R^{10b} se toman juntos con el átomo de carbono al que se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

y cada doble enlace está independientemente en una configuración E o Z.

En ciertos ejemplos, R^1 es $-OM$, donde M es un catión seleccionado de amonio, tetra-alquilamonio, Na, K, Mg y Zn.

En ciertos ejemplos, R^2 y R^1 juntos son



En ciertos ejemplos, X es $-C\equiv C-$. En ciertos ejemplos, X es $-C(R^7)=C(R^7)-$, $-(\text{ciclopropil})-$, $-(\text{ciclobutil})-$, $-(\text{ciclopentil})-$ o $-(\text{ciclohexil})-$. En ciertos ejemplos, X es $-C(R^7)=C(R^7)-$. En ciertos ejemplos, X es $-(\text{ciclopropil})-$. En ciertos ejemplos, X es $-C\equiv C-$ o $-C(R^7)=C(R^7)-$. En ciertos ejemplos en los que X es $-$, $-(\text{ciclopropil})-$, $-(\text{ciclobutil})-$, $-(\text{ciclopentil})-$ o $-(\text{ciclohexil})-$, la olefina y el carbono que lleva R^{4a} se unen a carbonos adyacentes en el sistema de anillo de $-$, $-(\text{ciclopropil})-$, $-(\text{ciclobutil})-$, $-(\text{ciclopentil})-$ o $-(\text{ciclohexil})-$.

En ciertos ejemplos, R^{4b} es hidrógeno. En ciertos ejemplos, R^{4b} es halo, $-OH$, $-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo, $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo, $-O-C(O)-O$ -heteroarilo u $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4b} es flúor. En ciertos ejemplos, R^{4b} es hidrógeno, $-OH$, $-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo, $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo, $-O-C(O)-O$ -heteroarilo u $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4b} se selecciona de $-OH$, $-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo o $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$. En ciertos ejemplos, R^{4b} es hidrógeno, halo, $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo u $-O-C(O)-O$ -heteroarilo, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4b} se selecciona de hidrógeno, halo u $-O$ -alquilo (C₁-C₅). En ciertos ejemplos, R^{4b} es $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo, $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo, $-O-C(O)-O$ -heteroarilo u $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4b} se selecciona de $-OH$, $-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo, $-O-C(O)-O$ -heteroarilo y $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4b} se selecciona de hidrógeno o halo.

En ciertas realizaciones, R^{4b} está en una configuración (R). En ciertos ejemplos, R^{4b} está en una configuración (S).

En ciertos ejemplos, R^{4a} es hidrógeno. En ciertos ejemplos, R^{4a} es halo, $-OH$, $-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo, $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo, $-O-C(O)-O$ -heteroarilo u $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4a} es flúor. En ciertos ejemplos, R^{4a} es hidrógeno, $-OH$, $-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo, $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo, $-O-C(O)-O$ -heteroarilo u $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4a} se selecciona de $-OH$, $-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo y $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$. En ciertos ejemplos, R^{4a} es hidrógeno, halo, $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo u $-O-C(O)-O$ -heteroarilo, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4a} se selecciona de hidrógeno, halo u $-O$ -alquilo (C₁-C₅). En ciertos ejemplos, R^{4a} es $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo, $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo, $-O-C(O)-O$ -heteroarilo u $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4a} se selecciona de $-OH$, $-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O$ -arilo, O -heteroarilo, $-O-C(O)$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)$ -arilo, $-O-C(O)$ -heteroarilo $-O-C(O)-O$ -alquilo (C₁-C₅), $-O-C(O)-O$ -arilo, $-O-C(O)-O$ -heteroarilo y $-O-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en el que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo (C₁-C₅), $-O$ -alquilo (C₁-C₅), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo,

tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro. En ciertos ejemplos, R^{4a} se selecciona de hidrógeno o halo.

En ciertos ejemplos, R^{4a} está en una configuración (S). En ciertos ejemplos, R^{4a} está en una configuración (R).

En ciertos ejemplos en los que R^{4a} es -OH, R^{5a} se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₅). En ciertos ejemplos en los que R^{4a} se selecciona de -OH, -O-alquilo (C₁-C₅), -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(O)-alquilo (C₁-C₅), -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-heteroarilo, -O-C(O)-O-alquilo (C₁-C₅), -O-C(O)-O-arilo, -O-C(O)-O-heteroarilo y -O-C(O)-N(R^a)(R^b), R^{5a} se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₅). En ciertos ejemplos, R^{5a} se selecciona de flúor. En ciertos ejemplos, R^{5a} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C₁-C₅).

En ciertos ejemplos en los que R^{4b} es -OH, R^{5b} se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₅). En ciertos ejemplos en los que R^{4b} se selecciona de -OH, -O-alquilo (C₁-C₅), -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(O)-alquilo (C₁-C₅), -O-C(O)-arilo, -O-C(O)-heteroarilo, -O-C(O)-O-alquilo (C₁-C₅), -O-C(O)-O-arilo, -O-C(O)-O-heteroarilo y -O-C(O)-N(R^a)(R^b), R^{5b} se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₅). En ciertos ejemplos, R^{5b} se selecciona de flúor. En ciertos ejemplos, R^{5b} se selecciona de hidrógeno y alquilo (C₁-C₅).

En ciertos ejemplos, R² es -CH₂-. En ciertos ejemplos, R² es -C(O)-.

En ciertos ejemplos, R^a se selecciona de H y alquilo C₁-C₆. En ciertos ejemplos, R^a se selecciona de arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.

En ciertos ejemplos, R^b se selecciona de H y alquilo C₁-C₆. En ciertos ejemplos, R^b se selecciona de arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.

En ciertos ejemplos, R^c es alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo. En ciertos ejemplos, R^c se selecciona de arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroaralquilo.

En ciertos ejemplos en los que R³ se selecciona de un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico, -(CH₂)_n- y CH₂C(O)CH₂, cualquier átomo de hidrógeno en R³ se reemplaza opcional e independientemente por halo, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo u O-alquilo C₁-C₅. En ciertos ejemplos en los que R³ es -CH₂-O-CH₂, cualquier átomo de hidrógeno en R³ se reemplaza opcional e independientemente por halo, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo u O-alquilo C₁-C₅. En ciertos ejemplos, R³ se selecciona de -(CH₂)_n y -CH₂-O-CH₂, en el que n es un número entero de 1 a 3 y hasta dos átomos de hidrógeno en R³ se reemplazan opcional e independientemente por alquilo (C₁-C₅). En ciertos ejemplos, R³ se selecciona de un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico y CH₂C(O)CH₂, en el que n es un número entero de 1 a 3; cualquier átomo de hidrógeno en R³ se reemplaza opcional e independientemente por halo, alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo u O-alquilo C₁-C₅; y cualesquiera dos átomos de hidrógeno unidos a un átomo común en R³ se toman opcionalmente junto con el átomo de carbono al que se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En ciertos ejemplos, R^{10a} es hidrógeno. En ciertos ejemplos, R^{10a} se selecciona de alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo, O-alquilo (C₁-C₅), arilo y heteroarilo o R^{10a} se toma junto con R^{10b} y el átomo de carbono al que se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En ciertos ejemplos, R^{10b} es hidrógeno. En ciertos ejemplos, R^{10b} se selecciona de alquilo (C₁-C₅), perfluoroalquilo, O-alquilo (C₁-C₅), arilo y heteroarilo o R^{10b} se toma junto con R^{10a} y el átomo de carbono al que se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

En ciertos ejemplos, R¹ es -OR^a. En ciertos ejemplos, R¹ se selecciona de -N(R^a)-SO₂-R^c y -N(R^a)(R^b). En ciertos ejemplos, R¹ es -N(R^a)-SO₂-R^c. En ciertos ejemplos, R¹ se selecciona de -OR^a y -N(R^a)(R^b). En ciertos ejemplos, R¹ es -N(R^a)(R^b). En ciertos ejemplos, R¹ se selecciona de -OR^a y -N(R^a)-SO₂-R^c.

En ciertos ejemplos, R⁷ es hidrógeno. En ciertos ejemplos, R⁷ es alquilo (C₁-C₅) o dos apariciones de R⁷ pueden opcionalmente tomarse juntas con los carbonos a los que están unidas para formar un anillo de 5 o 6 miembros.

En ciertos ejemplos, X es -C≡C- y R^{4b} es hidrógeno.

En ciertos ejemplos, X es -C≡C- y R^{4a} es hidrógeno.

En ciertos ejemplos, X es -C≡C-, R^{4a} es flúor y R^{5a} es flúor.

En ciertos ejemplos, X es -C≡C-, R^{4b} es flúor y R^{5b} es flúor.

En ciertos ejemplos, X es -C≡C- y cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de -OH, -O-alquilo (C₁-C₅), O-arilo, O-heteroarilo, -O-C(O)-alquilo (C₁-C₅), O-C(O)-arilo, O-C(O)-heteroarilo y -O-C(O)-N(R^a)(R^b).

En ciertos ejemplos, X es $-C\equiv C-$ y R^2 es $-CH_2-$.

En ciertos ejemplos, X es $-(\text{ciclopropil})-$, $-(\text{ciclobutil})-$, $-(\text{ciclopentil})-$ y $-(\text{ciclohexil})-$. En ciertos ejemplos, X es $-(\text{ciclopropil})-$.

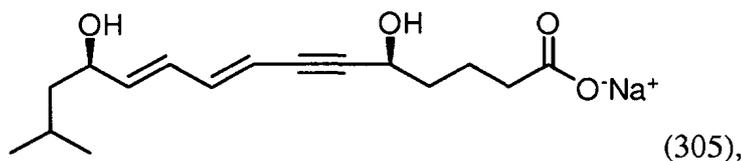
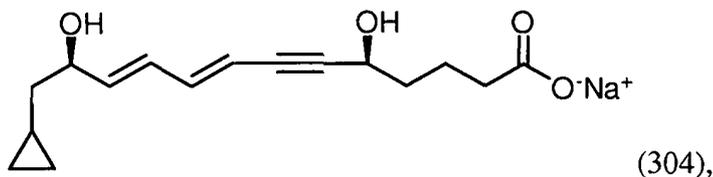
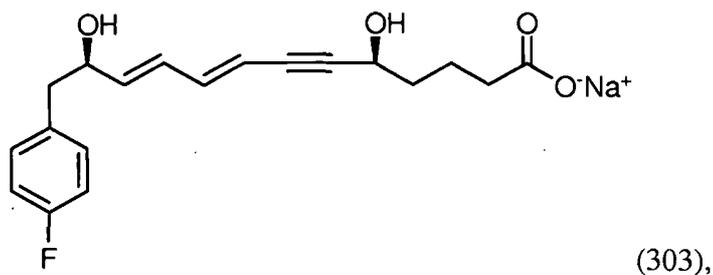
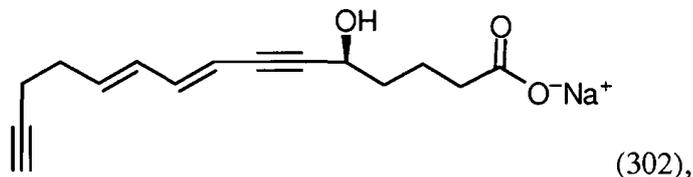
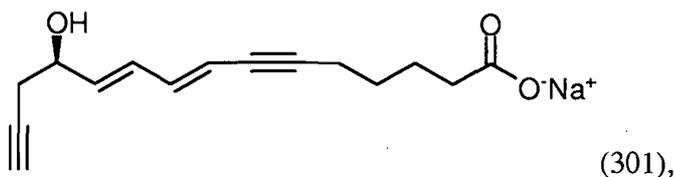
En ciertos ejemplos, X es $-C(R^7)=C(R^7)$.

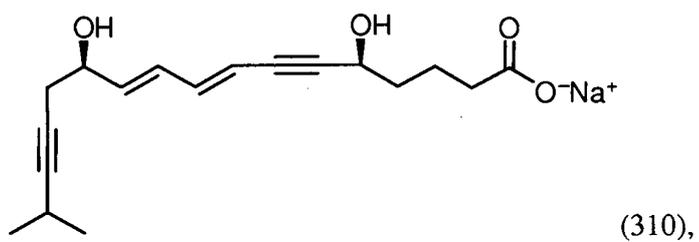
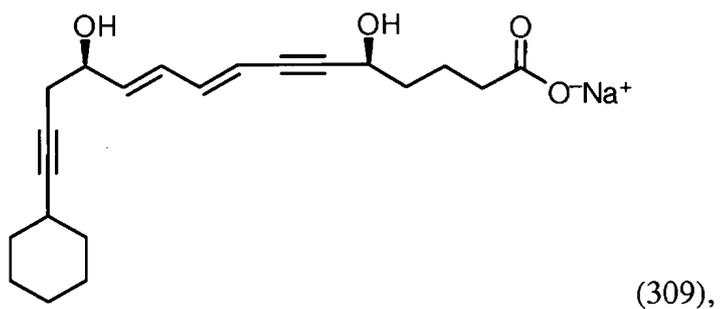
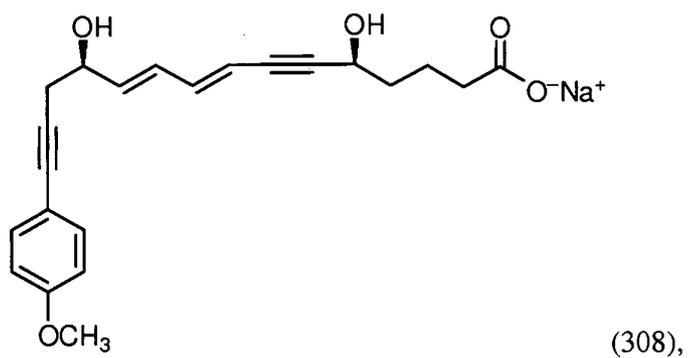
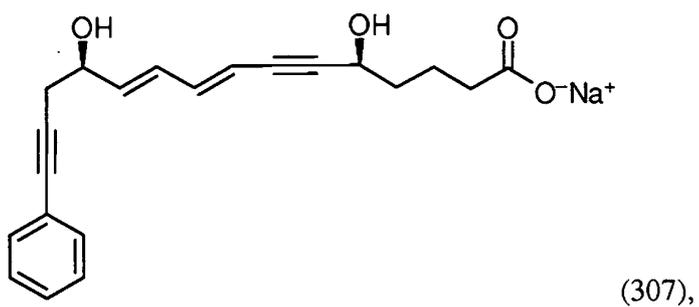
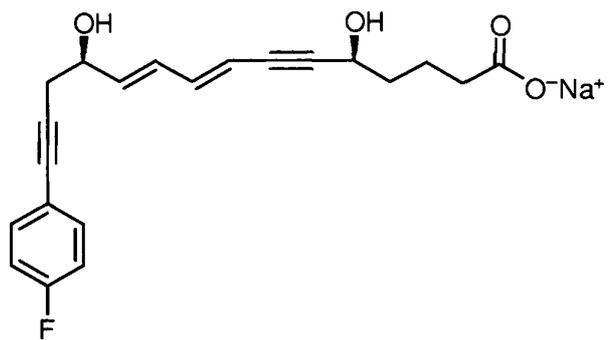
En ciertos ejemplos, cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 ; R^c es alquilo C_1-C_6 ; R^3 se selecciona de $-(CH_2)_n$ y $-CH_2-O-CH_2-$, en los que n es un número entero de 1 a 3 y hasta dos átomos de hidrógeno en R^3 se reemplazan opcional e independientemente por alquilo C_1-C_5 ; cada uno de R^{4a} y R^{4b} se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, $-OH$, $-O$ -alquilo (C_1-C_5); y cada uno de R^{10a} y R^{10b} es hidrógeno.

En ciertos ejemplos, cada doble enlace está en una configuración E. En ciertos ejemplos, cada doble enlace está en una configuración Z. En ciertos ejemplos, un doble enlace está en una configuración E y un doble enlace está en una configuración Z.

En ciertos ejemplos, la invención contempla cualquier combinación de lo anterior. Aquellos expertos en la materia reconocerán que todas las combinaciones específicas de los posibles restos individuales de las regiones variables de los compuestos como se desvela en el presente documento, por ejemplo, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , R^6 , R^7 , R^{10a} , R^{10b} , R^a , R^b , R^c , n y X, son posibles. Como un ejemplo, cualquiera de los diversos ejemplos particulares recitados para R^{4a} puede combinarse con cualquiera de los diversos ejemplos particulares recitados de X.

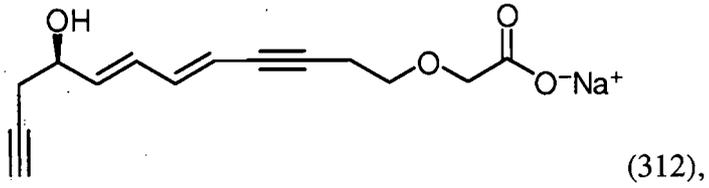
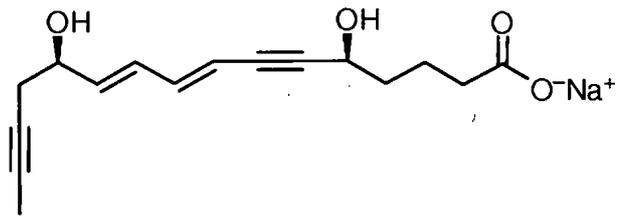
En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona de uno cualquiera de:



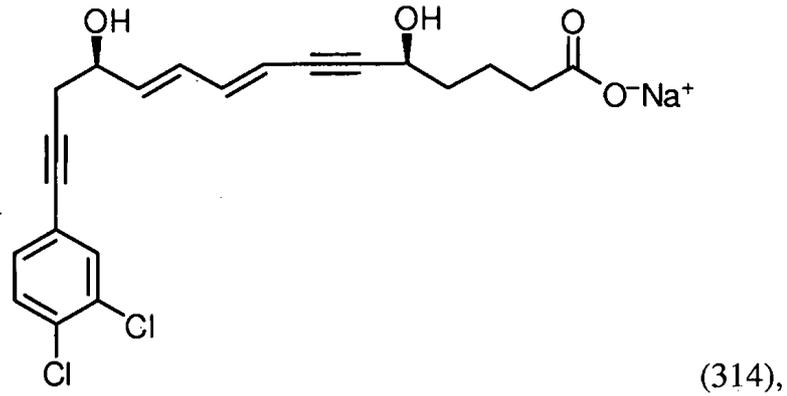
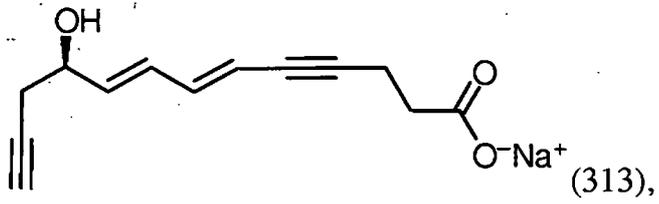


5

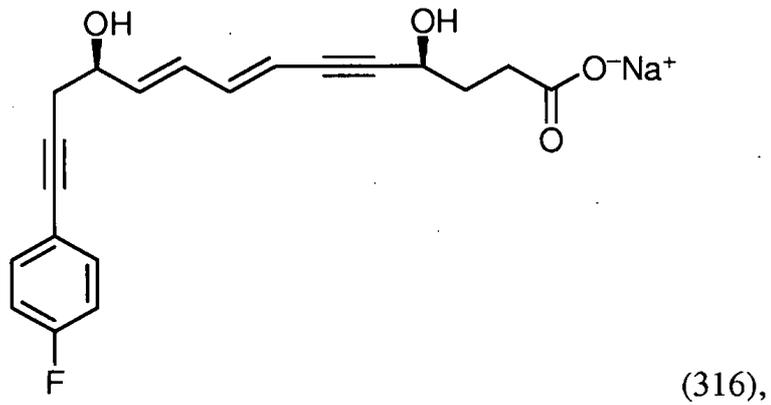
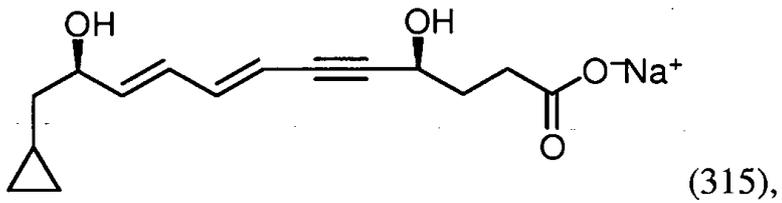
10

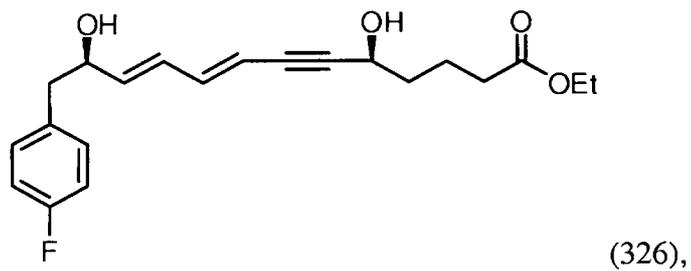
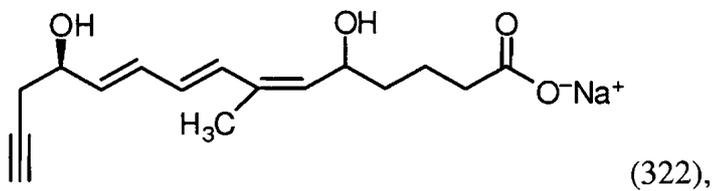
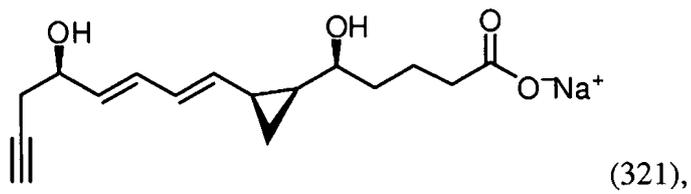
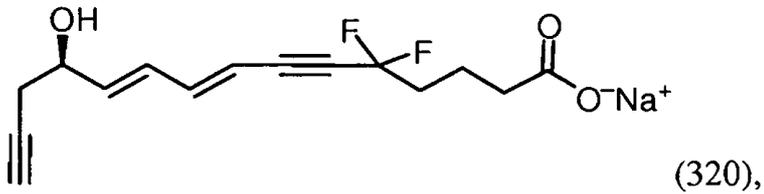
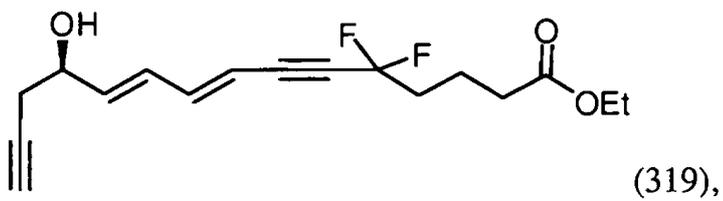
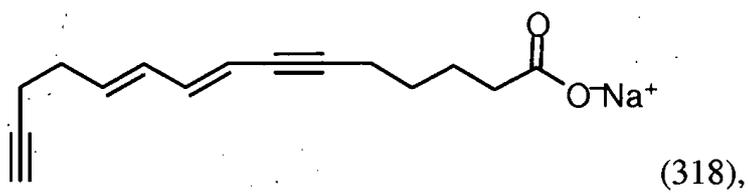
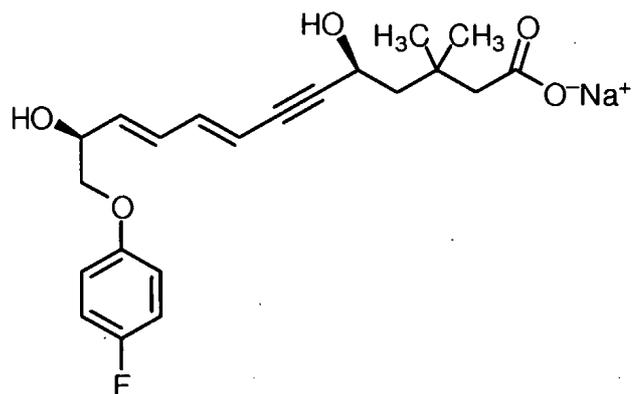


5



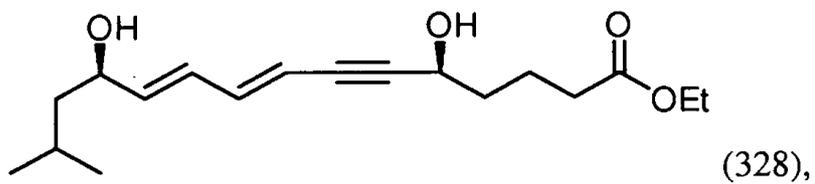
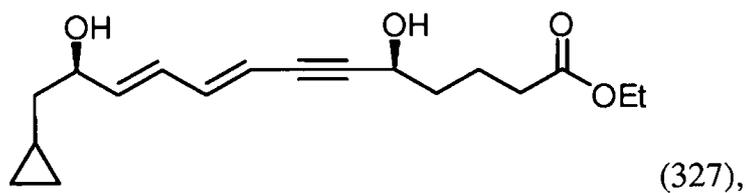
10



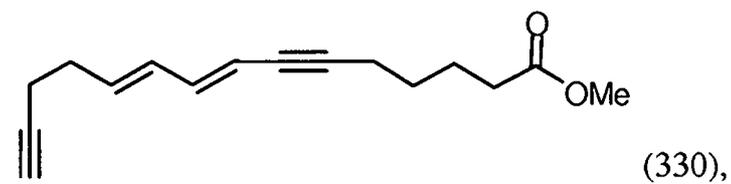
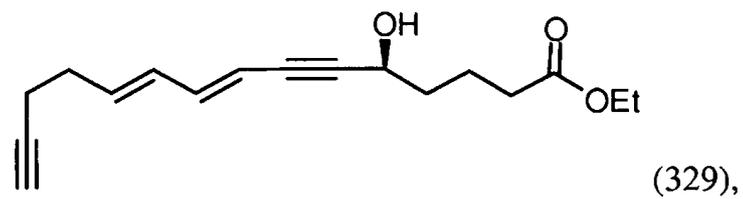


5

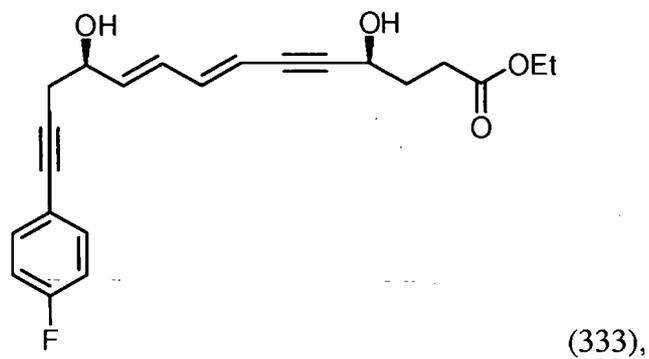
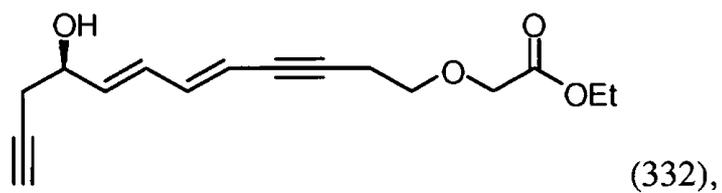
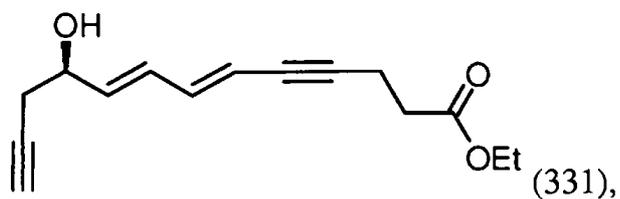
10

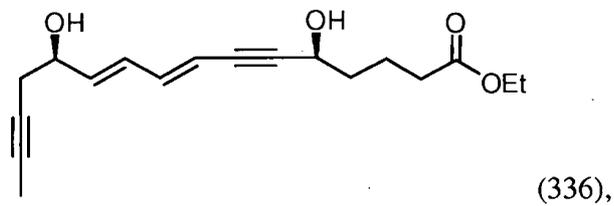
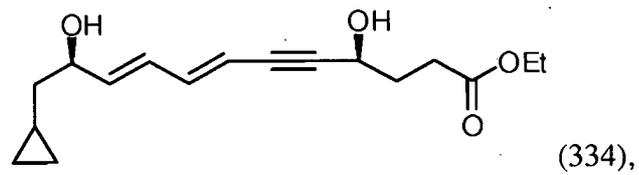


5

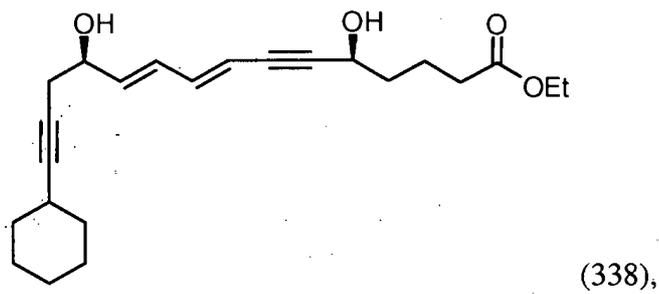
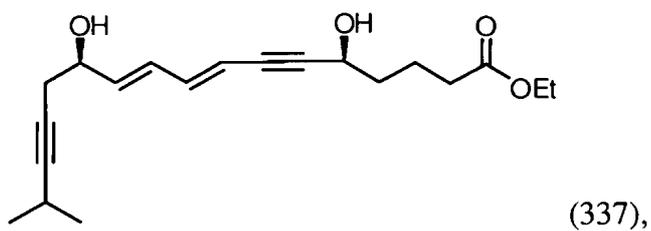


10

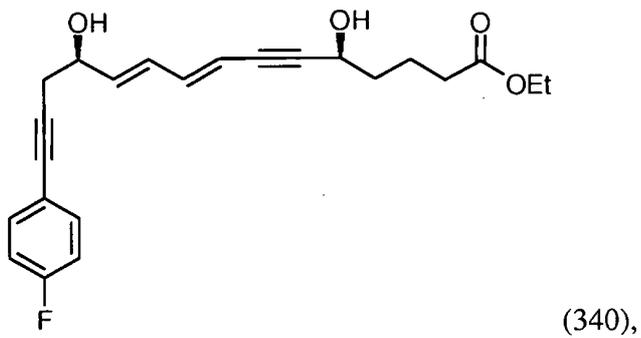
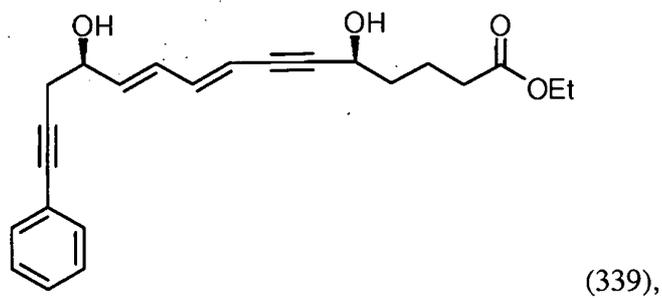


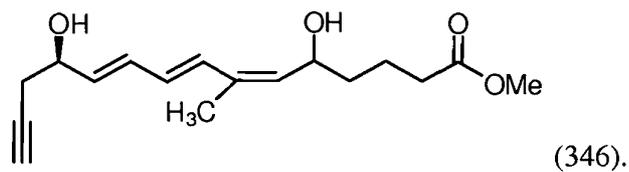
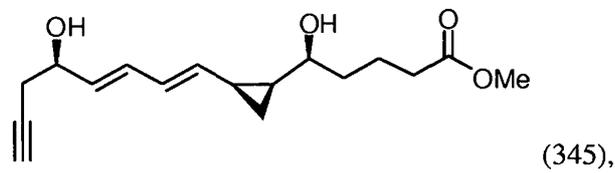
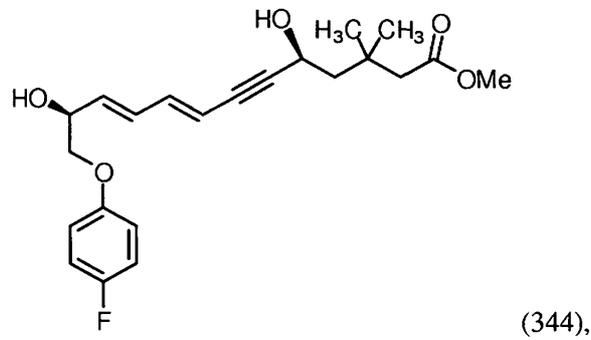
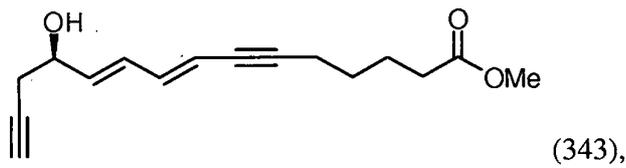
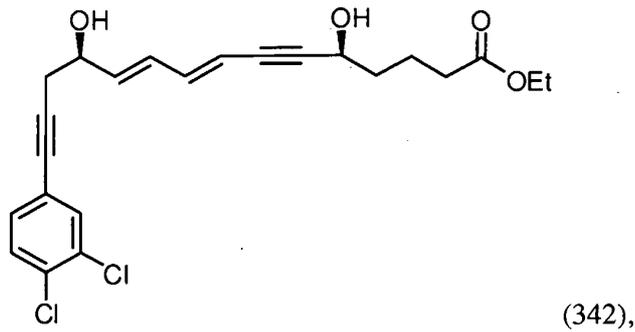
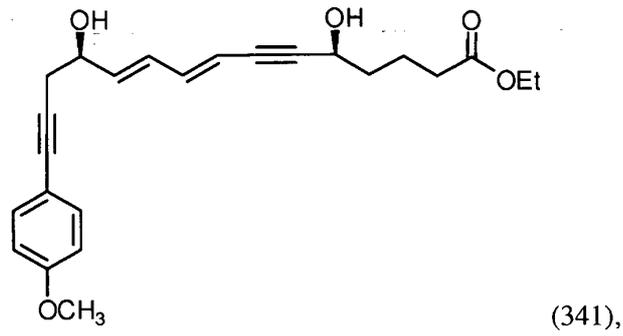


5



10

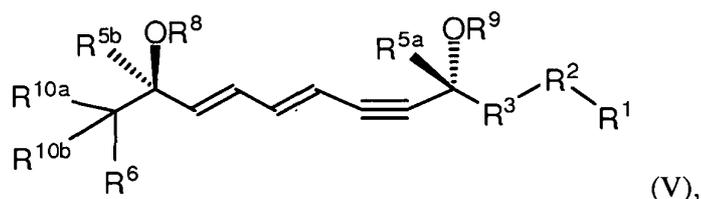




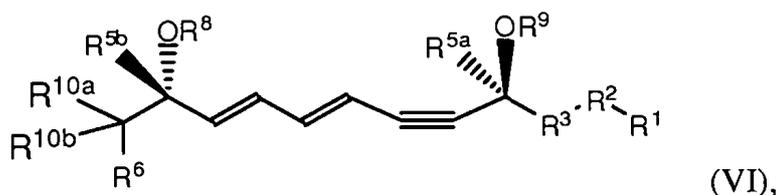
5

10
y

15 Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección oftálmica (tal como ojos secos) en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de fórmula V,



o de fórmula VI,



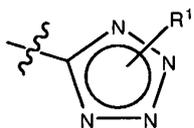
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en las que:

- 10 R^1 se selecciona de $-OR^a$, $-N(R^a)-SO_2-R^c$ y $-N(R^a)(R^b)$, en el que cada uno de R^a y R^b se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_6 , arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroalquilo y R^c se selecciona de alquilo C_1-C_6 , arilo, aralquilo, heteroarilo y heteroalquilo;
- R^2 se selecciona de $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-PO(OR)-$ y tetrazol;
- R se selecciona de hidrógeno y alquilo;
- 15 R^3 se selecciona de $-(CH_2)_n$ y $-CH_2-O-CH_2-$, en el que n es un número entero de 1 a 3; y opcionalmente hasta dos átomos de hidrógeno en R^3 se reemplazan opcional e independientemente por halo, alquilo (C_1-C_5) u O-alquilo (C_1-C_5);
- cada uno de R^{5a} y R^{5b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_5), perfluoroalquilo, arilo y heteroarilo, preferentemente hidrógeno y alquilo (C_1-C_5);
- 20 R^6 se selecciona de $-C\equiv CH$, fenilo, -alquilo (C_1-C_5), -cicloalquilo (C_3-C_7), $-C\equiv C$ -fenilo, $-C\equiv C$ -cicloalquilo (C_3-C_7), $-C\equiv C$ -alquilo (C_1-C_5) y -O-fenilo, en el que el fenilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_5), O-alquilo (C_1-C_5), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro;
- 25 cada uno de R^8 y R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_5), arilo, heteroarilo, $-C(O)$ -alquilo (C_1-C_5), $-C(O)$ -arilo, $-C(O)$ -heteroarilo, $-C(O)-O$ -alquilo (C_1-C_5), $-C(O)-O$ -arilo, $-C(O)-O$ -heteroarilo y $-C(O)-N(R^a)(R^b)$, en los que cualquier alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_5), O-alquilo (C_1-C_5), hidroxilo, carboxilo, éster, alcocarbonilo, acilo, tioéster, tioacilo, tioéter, amino, amido, acilamino, ciano y nitro;
- cada uno de R^{10a} y R^{10b} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C_1-C_5), perfluoroalquilo, O-alquilo (C_1-C_5), arilo y heteroarilo o
- 30 R^{10a} y R^{10b} se toman juntos con el átomo de carbono al que se unen para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; y

en las que cada doble enlace está independientemente en una configuración E o Z.

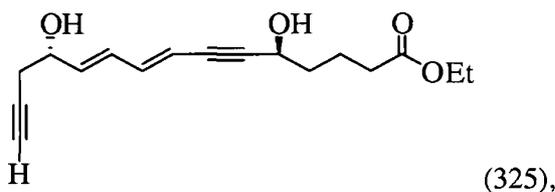
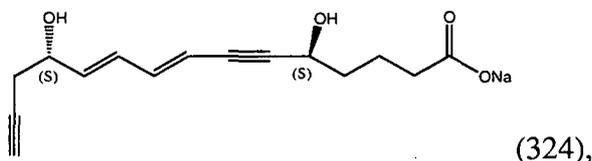
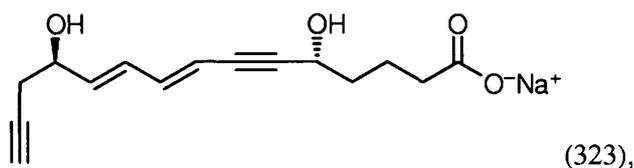
- 35 En ciertas realizaciones, R^1 es $-OM$, donde M es un catión seleccionado de amonio, tetra-alquilamonio, Na, K, Mg y Zn.

En ciertos ejemplos, R^2 y R^1 juntos son

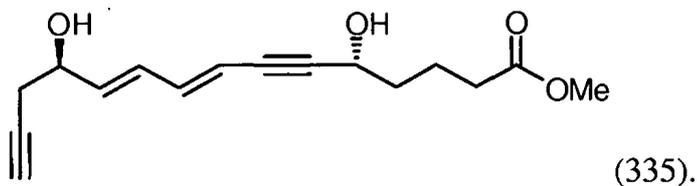


- 40 En ciertos ejemplos, R^2 es $-C(O)-$. En ciertos ejemplos, R^1 es $-OR^a$, en el que R^a es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 . En ciertos ejemplos, R^3 es $-(CH_2)_n-$, en el que n es 3. En ciertos ejemplos, R^6 es $-C\equiv CH$. En ciertos ejemplos, R^{5a} es hidrógeno. En ciertos ejemplos, R^{5b} es hidrógeno. En ciertos ejemplos, R^{10a} es hidrógeno. En ciertos ejemplos, R^{10b} es hidrógeno. En ciertos ejemplos, R^2 es $-C(O)-$, R^1 es $-OR^a$, en el que R^a es alquilo C_1-C_6 , R^3 es $-(CH_2)_n-$, en el que n es 3, R^6 es $-C\equiv CH$, R^{5a} es hidrógeno, R^{5b} es hidrógeno, R^{10a} es hidrógeno, R^{10b} es hidrógeno.

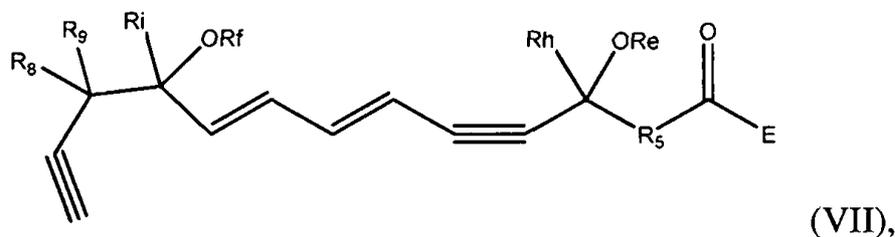
En ciertos ejemplos, el compuesto se selecciona de uno cualquiera de:



5
o



10 Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección oftálmica (tal como ojos secos) en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de fórmula VII,



15 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Re y Rf se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o sililo;

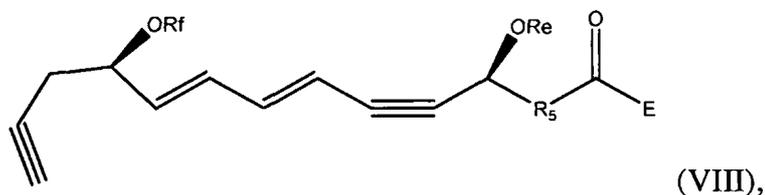
E es hidroxilo, alcoxilo, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino o arilamino;

20 Rh y Ri se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo;

R5 se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, o flúor o R₆ y R₇ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂ o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y

25 R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo o R₈ y R₉ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

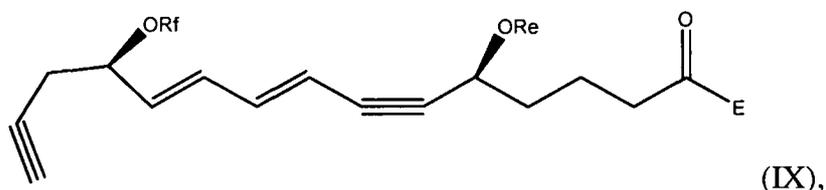
30 En ciertos ejemplos, un compuesto de fórmula VII se representa por la fórmula VIII,



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

Re, Rf, R₅ y E son como se define anteriormente.

5 En ciertos ejemplos, un compuesto de fórmula VII o VIII se representa por la fórmula (IX)



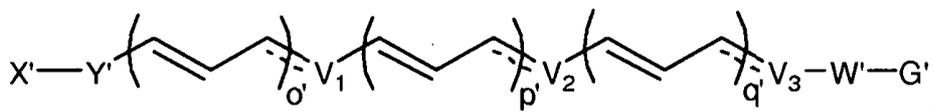
y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

10

Re, Rf y E son como se define anteriormente.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula A:

15

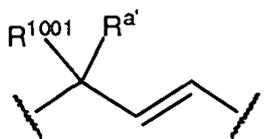


en la que:

20

cada uno de W' e Y' es un enlace o un conector seleccionado independientemente de un anillo que contiene hasta 20 átomos o de una cadena de hasta 20 átomos, con la condición de que W' e Y' pueden incluir independientemente uno o más átomos de nitrógeno, de oxígeno, de azufre o de fósforo, adicionalmente con la condición de que W' e Y' pueden incluir independientemente uno más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxilo, alcoxi, arilo, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquiltio, ariltio, aciltio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo o sulfonilo, adicionalmente con la condición de que W' e Y' pueden contener independientemente uno más anillos fusionados carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, y adicionalmente con la condición de que cuando o' es 0 y V₁ es

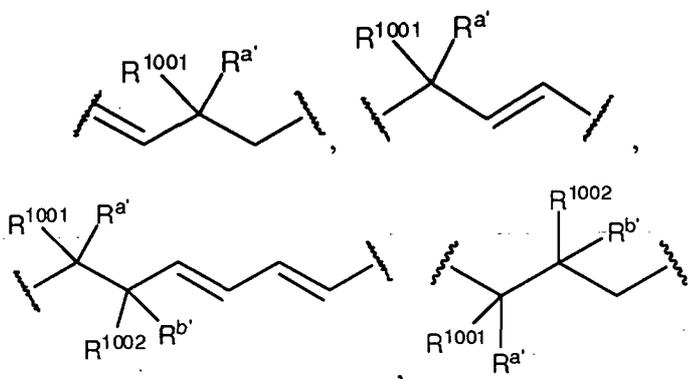
25



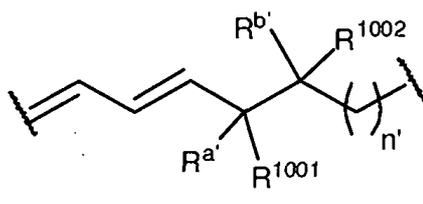
30

Y' se conecta a V₁ a través de un átomo de carbono; V₁ se selecciona de

35

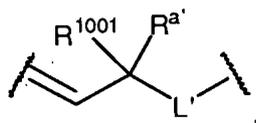


o

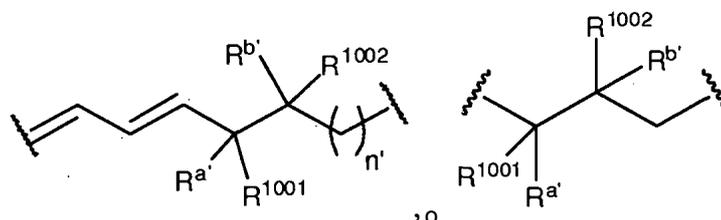


en la que cuando q' es 0 y V_3 es un enlace, n' es 0 o 1; de otra manera n' es 1; V_2 se selecciona de un enlace,

5



o

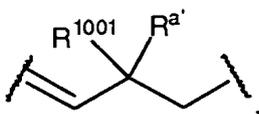


10

en el que:

L' se selecciona de $-C(R^{1003})(R^{1004})-$, en el que cada uno de R^{1003} y R^{1004} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo o R^{1003} y R^{1004} se conectan juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; cuando V_3 es

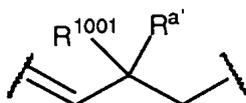
15



L' se selecciona adicionalmente de W' , y n' es 0 o 1;

20

V_3 se selecciona de un enlace o



en el que:

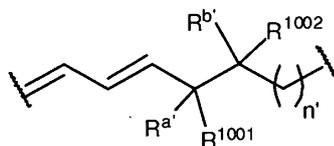
25

cada R^{1001} y R^{1002} independientemente para cada aparición se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alcoxi o halo, en los que dicho resto que contiene alquilo o arilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente;

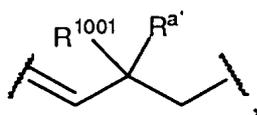
30

cada uno de $R^{a'}$ y $R^{b'}$ se selecciona independientemente para cada aparición de $-OR'$ o $-N(R')_2$, o $R^{a'}$ y $R^{b'}$ adyacentes se toman juntos para formar un anillo epóxido que tiene una configuración cis o trans, en el que cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo, sililo, alcoxiacilo, aminoacilo, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o un grupo protector; o cuando V_1 es

35



y V_2 es



R¹⁰⁰² y R^{b'} son ambos hidrógeno;

5 X' se selecciona de -CN, -C(NH)N(R'')(R''), -C(S)-A', -C(S)R'', -C(O)-A', -C(O)-R'', -C(O)-SR'', -C(O)-NH-S(O)₂-R'', -S(O)₂-R'', S(O)₂N(R'')(R''), -P(O)₂-A', -PO(OR'')-A', tetrazol, alquiltetrazol o -CH₂OH, en el que

A' se selecciona de -OR'', -N(R'')(R'') u -OM';

10 cada R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o una molécula marcadora detectable, en el que cualquier resto que contenga alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente; y

M' es un catión;

15 G' se selecciona de hidrógeno, halo, hidroxilo, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido o una molécula marcadora detectable, en el que cualquier resto que contenga alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente seleccionados;

o' es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

p' es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

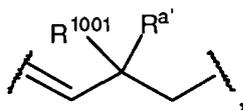
q' es 0, 1 o 2; y

20 o' + p' + q' es 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

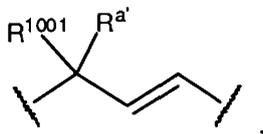
en la que:

si V₂ es un enlace, entonces q' es 0 y V₃ es un enlace;

25 si V₃ es

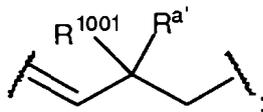


entonces o' es 0, V₁ es



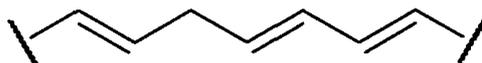
30

p' es 1 y V₂ es



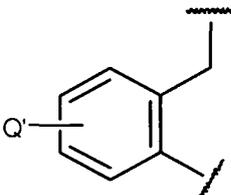
35

cualquier doble enlace acíclico puede estar en una configuración cis o una trans o se reemplaza opcionalmente por un triple enlace; y bien una porción

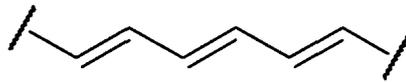


40

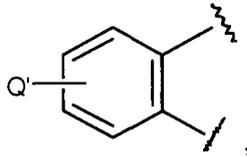
del compuesto, si está presente, se reemplaza opcionalmente por



45 o bien una porción



del compuesto, si está presente, se reemplaza opcionalmente por

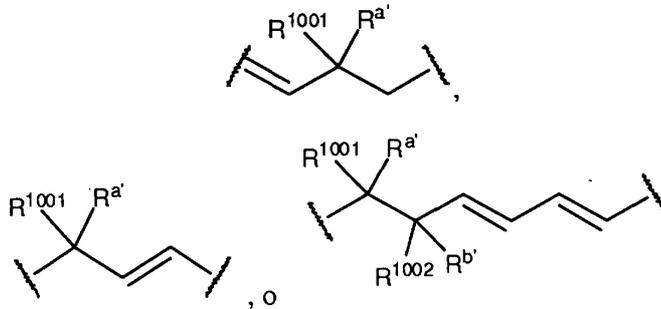


5

en la que Q' representa uno o más sustituyentes y cada Q' se selecciona independientemente de halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcocarboniloxi o aminocarbonilo.

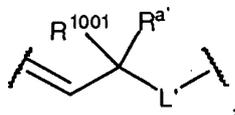
10

En ciertos ejemplos, V₁ se selecciona de



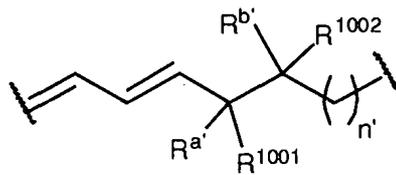
15

En ciertos ejemplos, V₂ se selecciona de un enlace,



20

o



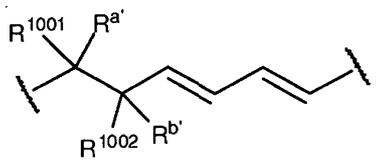
25 En ciertos ejemplos, cuando q' es 0 y V₃ es un enlace, n' es 0 o 1; de otra manera, n' es 1.

En ciertos ejemplos, p' es 0, 1, 2, 3 o 5.

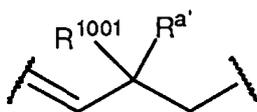
En ciertos ejemplos, q' es 0 o 1.

30

En ciertos ejemplos, si V₁ es

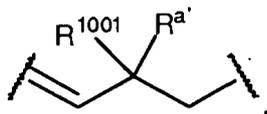


35 entonces o' es 0 o 1, p' es 1 o 2, o' + p' es 1 o 2, V₂ es



y V_3 es un enlace.

5 En ciertos ejemplos, si V_1 es

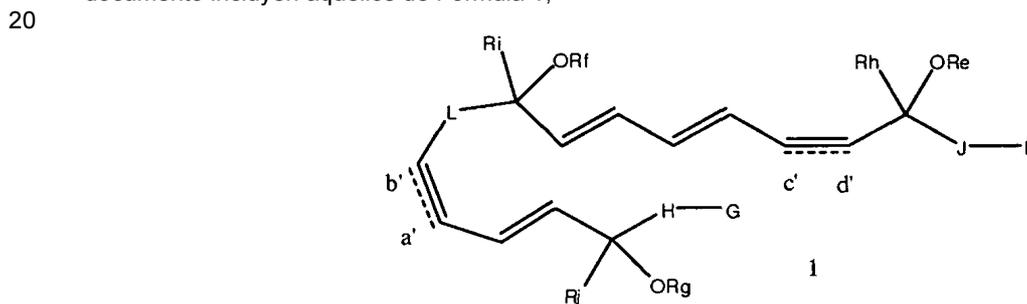


entonces o' es 3, 4 o 5, p' es 0, 1 o 2, $o' + p'$ es 4 o 5 y V_2 es un enlace.

10 En ciertas realizaciones, si V_2 es un enlace, entonces o' es 0, 3, 4 o 5, p' es 0, 1, 2 o 5, $o' + p'$ es 4 o 5, q' es 0 y V_3 es un enlace.

15 En ciertos ejemplos, cada uno de W' e Y' se selecciona independientemente de un enlace o un alquilo inferior o un heteroalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alqueno, alquino, arilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxilo, amino u oxo.

Los ejemplos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desvelados en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 1,



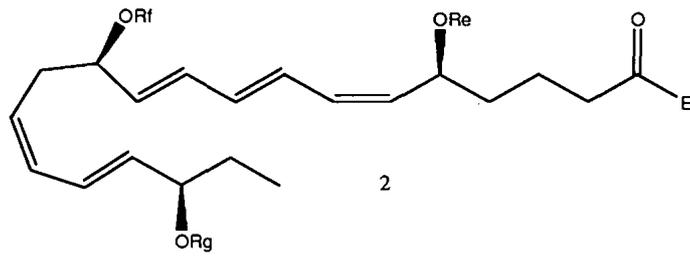
en la que:

25 Los carbonos a' y b' se conectan por un doble enlace o un triple enlace;
 Los carbonos c' y d' se conectan por un doble enlace o un triple enlace;
 Re, Rf y Rg se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o sililo;
 Rh, Ri y Rj se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo;
 30 I se selecciona de $-C(O)-E$, $-SO_2-E$, $-PO(OR)-E$, donde E es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino o arilamino; y R es hidrógeno o alquilo;
 J, L y H son conectores seleccionados independientemente de un anillo que contiene hasta 20 átomos o una cadena de hasta 20 átomos, con la condición de que J, L y H pueden incluir independientemente uno más átomos de nitrógeno, de oxígeno, de azufre o de fósforo y adicionalmente con la condición de que J, L y H pueden incluir independientemente uno más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquiltio, ariltio, aciltio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo y sulfonilo, y adicionalmente con la condición de que J, L y H pueden contener también uno más anillos fusionados carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, y con la condición de que el conector J se conecta al grupo $C(R)OR$ adyacente a través de un átomo de carbono;
 35 G se selecciona de hidrógeno, alquilo, perfluoroalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino o carboxamido;

45 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En ciertos ejemplos, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se forma derivatizando E, en el que E es $-OM$, donde M es un catión seleccionado de amonio, tetra-alquilamonio, Na, K, Mg y Zn.

50 En ciertos ejemplos, un compuesto de fórmula 1 se representa por la fórmula 2,



en la que:

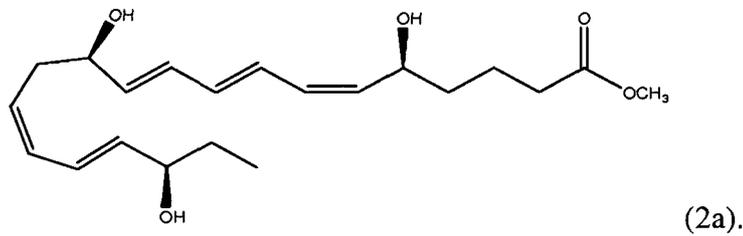
5

E, Re, Rf y Rg son como se define anteriormente.

En ciertos ejemplos, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se forma derivatizando E, en el que E es -OM, donde M es un catión seleccionado de amonio, tetra-alquilamonio, Na, K, Mg y Zn.

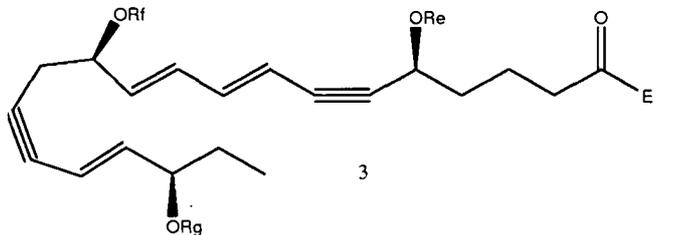
10

Los compuestos ejemplares de fórmula 2 incluyen el compuesto 2a:



15

En ciertos ejemplos, un compuesto de fórmula 1 se representa por la fórmula 3,



en la que:

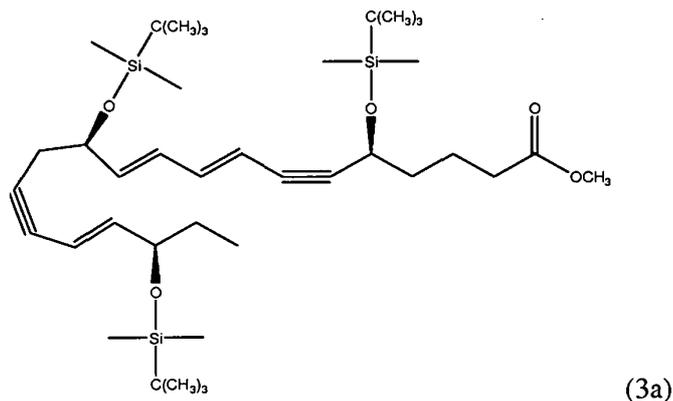
20

E, Re, Rf y Rg son como se define anteriormente.

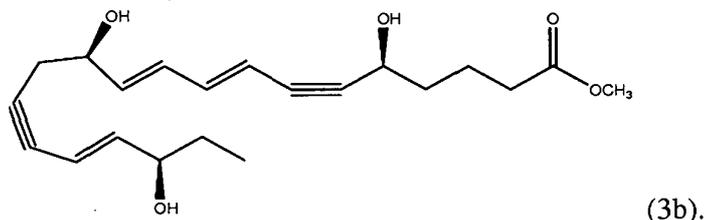
En ciertos ejemplos, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se forma derivatizando E, en el que E es -OM, donde M es un catión seleccionado de amonio, tetra-alquilamonio, Na, K, Mg y Zn.

25

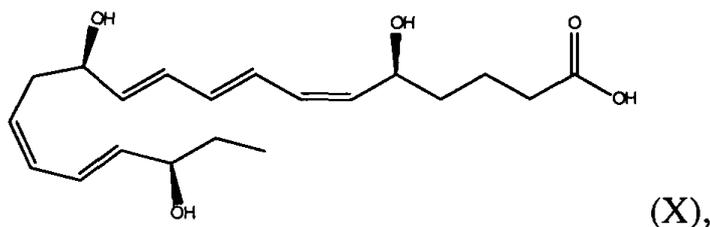
Los compuestos ejemplares de fórmula 3 incluyen el compuesto 3a,



y el compuesto 3b,

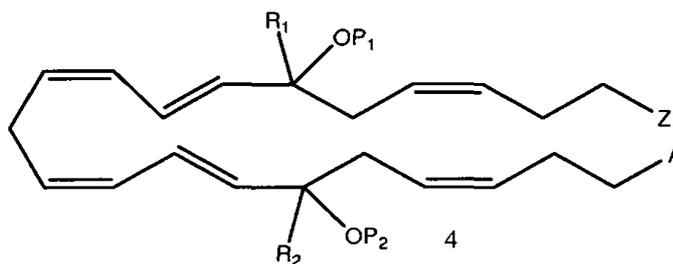


5 Los compuestos ejemplares adicionales de fórmula 1 incluyen el Compuesto X,



y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

10 Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 4,



en el que:

A es H u $-OP_4$;

P_1 , P_2 y P_4 cada uno individualmente es un grupo protector o un átomo de hidrógeno;

R_1 y R_2 cada uno individualmente es un grupo alquilo, alquenoilo o alquinilo sustituido o no sustituido ramificado o no ramificado, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilarilo sustituido o no sustituido ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, un átomo de hidrógeno;

Z es $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)H$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(S)H$, $-C(S)OR^d$, $-C(S)NR^cR^c$, $-CN$, preferentemente un ácido carboxílico, un éster, una amida, un tioéster, una tiocarboxamida o un nitrilo; cada R^a , si está presente, se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C1-C6), alquenoilo (C2-C6), alquinilo (C2C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterociclilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, heterocicilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada R^b , si está presente, es un grupo adecuado seleccionado independientemente de $=O$, $-OR^d$, haloalquiloxi (C1-C3), $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^cC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^cC(O)]_nOR^d$, $[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^cC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ y $-[NR^cC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

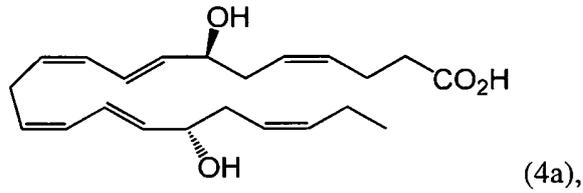
cada R^c , si está presente, es independientemente un grupo protector o R^a , o alternativamente, dos R^c tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un heterociclilo o un heteroarilo de 5 a 8 miembros que incluyen opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales y opcionalmente sustituidos con uno o más del mismo o diferentes grupos R^a o R^b adecuados;

cada n es independientemente un número entero de 0 a 3;

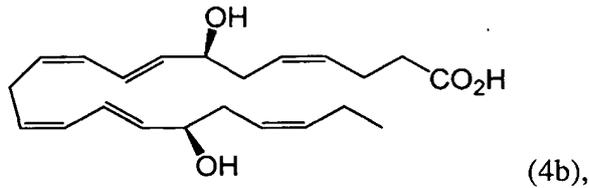
cada R^d es independientemente un grupo protector o R^a ;

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos ejemplares de fórmula 4 incluyen el compuesto 4a,

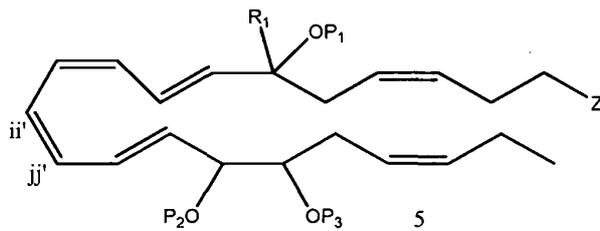


5 el compuesto 4b,



y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

10 Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 5,



15 o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

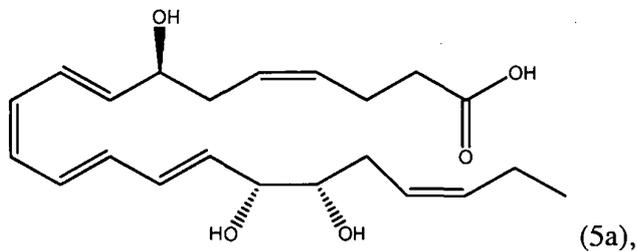
la estereoquímica del enlace del carbono ii' al carbono jj' es cis o trans;

P₃ es un grupo protector o un átomo de hidrógeno; y

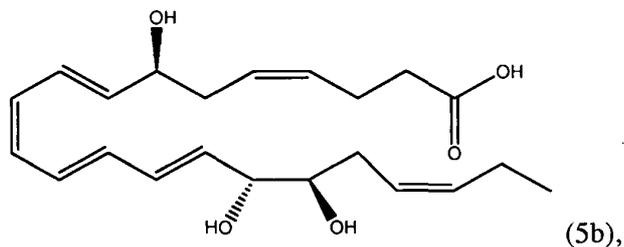
P₁, P₂, R₁ y Z son como se define anteriormente en la fórmula 4.

En ciertos ejemplos, la estereoquímica del enlace del carbono ii' al carbono jj' es trans.

Los compuestos ejemplares de fórmula 5 incluyen el compuesto 5a,



el compuesto 5b,

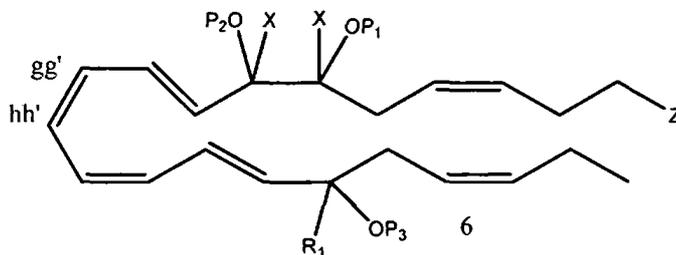


30

y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 6,

5

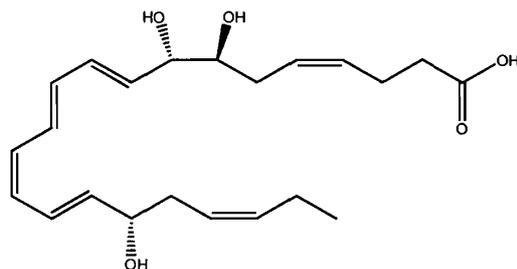


o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

- 10 la estereoquímica del enlace del carbono gg' al carbono hh' es cis o trans;
 cada X representa hidrógeno o ambos grupos X tomados juntos representan un metileno sustituido o no sustituido, un átomo de oxígeno, un átomo de N sustituido o no sustituido o un átomo de azufre de tal manera que se forma un anillo de tres miembros; y
 15 P₁, P₂, P₃, R₁ y Z son como se define anteriormente.

En ciertos ejemplos, la estereoquímica del enlace del carbono gg' al carbono hh' es trans.

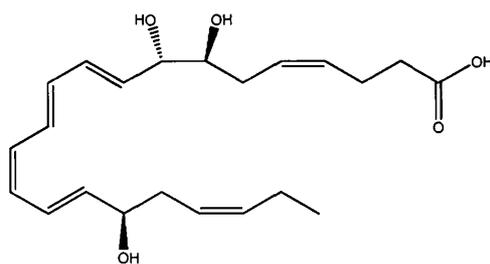
Los compuestos ejemplares de fórmula 6 incluyen el compuesto 6a,



20

(6a),

el compuesto 6b,



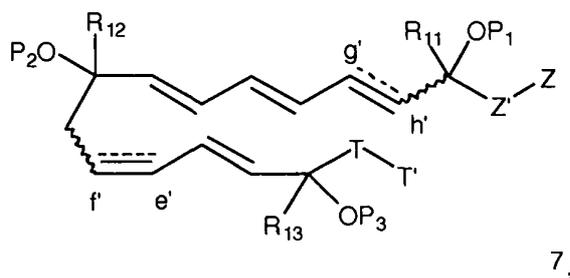
25

(6b),

y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 7,

30



7,

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Los carbonos e' y f se conectan por un doble enlace o un triple enlace y cuando el carbono e' se conecta al carbono f a través de un doble enlace la estereoquímica es cis o trans;

Los carbonos g' y h se conectan por un doble enlace o un triple enlace y cuando el carbono g' se conecta al carbono h' a través de un doble enlace la estereoquímica es cis o trans;

m es 0 o 1;

T' es hidrógeno, alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6), alquino (C2-C6), arilo (C5-C14), arilalquilo (C6-C16), heteroarilo de 5-14 miembros, heteroarilalquilo de 6-16 miembros o -CH=CHCH₂CH₃;

T es -(CH₂)_q o -(CH₂)_q-O-, donde q es un número entero de 0 a 6;

Z' es alqueno (C1-C6) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del mismo o diferentes átomos halógenos, -(CH₂)_p-O-CH₂ o -(CH₂)_m-S-CH₂, donde p es un número entero de 0 a 4;

R₁₁, R₁₂ y R₁₃ cada uno individualmente es un grupo alquilo, alqueno o alquino sustituido o no sustituido ramificado o no ramificado, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilarilo sustituido o no sustituido ramificado o no ramificado, alcoxi C₁₋₄, un átomo halógeno, -CH₂R₁₄, -CHR₁₄R₁₄, CHR₁₄R₁₄R₁₄ o un átomo de hidrógeno;

R₁₄ independientemente de cada aparición se selecciona de -CN, -NO₂ o halógeno;

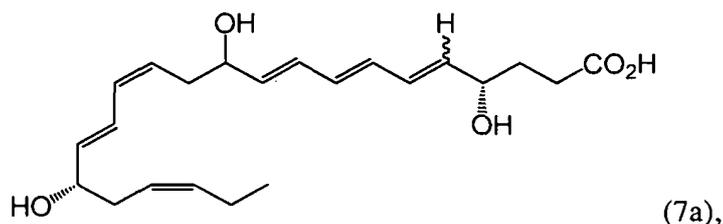
P₁, P₂, P₃ y Z son como se define anteriormente.

En ciertas realizaciones, los carbonos e' y f están conectados por un doble enlace cis.

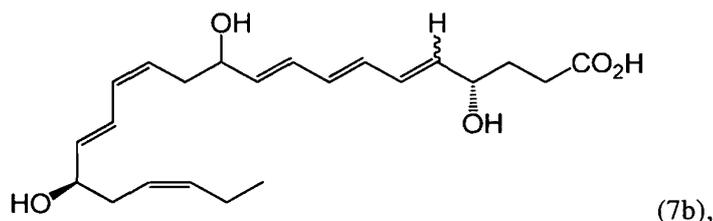
En ciertas realizaciones, los carbonos g' y h' están conectados por un doble enlace.

En ciertas realizaciones, los carbonos e' y f están conectados por un doble enlace cis y los carbonos g' y h' están conectados por un doble enlace.

Los compuestos ejemplares de fórmula 7 incluyen el compuesto 7a,

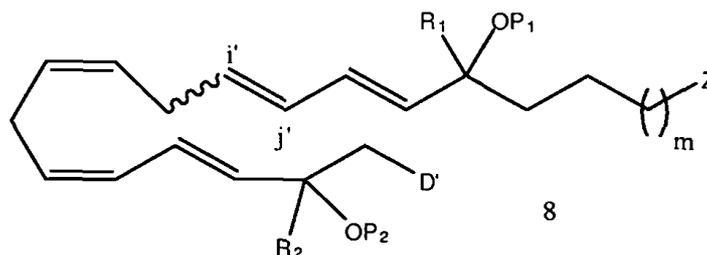


el compuesto 7b,



y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 8,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

la estereoquímica del enlace del carbono i' al carbono j' es cis o trans;

m es 0 o 1;

D' es CH₃, -CH=CHCH₂U o -CH=CHCH₂CH₂A;

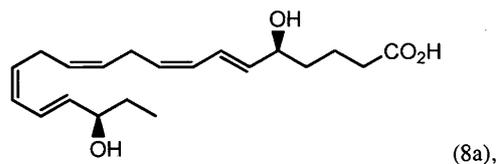
U es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, alcoxi, ariloxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, alcoxicarboniloxi y ariloxicarboniloxi sustituido o no sustituido ramificado o no ramificado;

A es H u -OP₄;

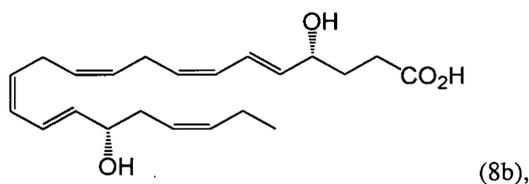
P₁, P₂, P₄, R₁, R₂ y Z son como se define anteriormente.

En ciertos ejemplos, la estereoquímica del enlace del carbono i' al carbono j' es cis.

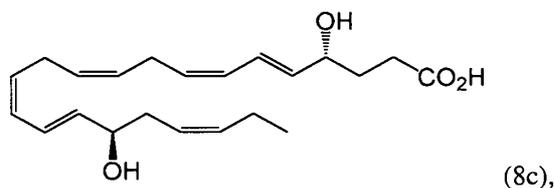
Los compuestos ejemplares de fórmula 8 incluyen el compuesto 8a,



el compuesto 8b,

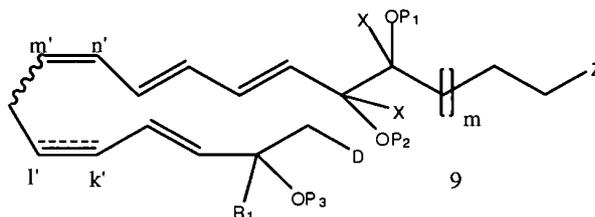


el compuesto 8c,



y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 9,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Los carbonos k' y l' se conectan por un doble enlace o un triple enlace y cuando el carbono k' se conecta al carbono l' a través de un doble enlace la estereoquímica es cis o trans;

la estereoquímica del doble enlace del carbono m' al carbono n' es cis o trans;

m es 0 o 1;

D es -CH₃ o -CH=CHCH₂CH₃;

P₁, P₂, P₃, R₁, X y Z son como se define anteriormente.

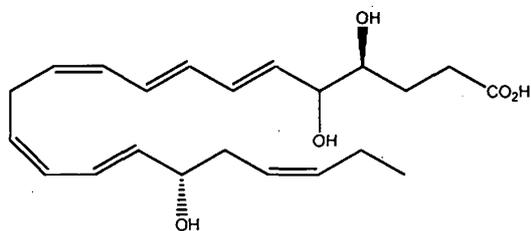
En ciertos ejemplos, la estereoquímica del doble enlace del carbono m' al carbono n' es cis.

En ciertos ejemplos, los carbonos k' y l' están conectados por un doble enlace cis.

En ciertos ejemplos, la estereoquímica del doble enlace del carbono m' al carbono n' es cis y los carbonos k' y l'

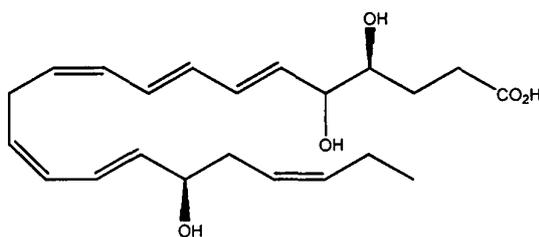
están conectados por un doble enlace cis.

Los compuestos ejemplares de fórmula 9 incluyen el compuesto 9a,



5

el compuesto 9b,

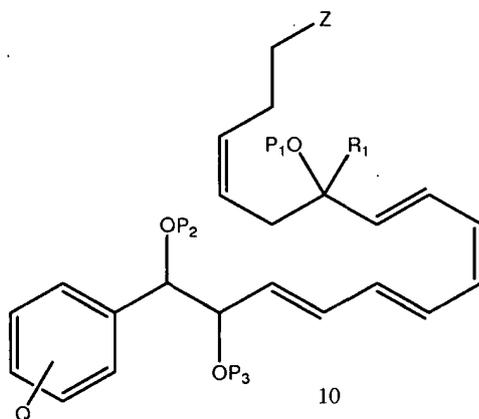


10

y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 10,

15



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

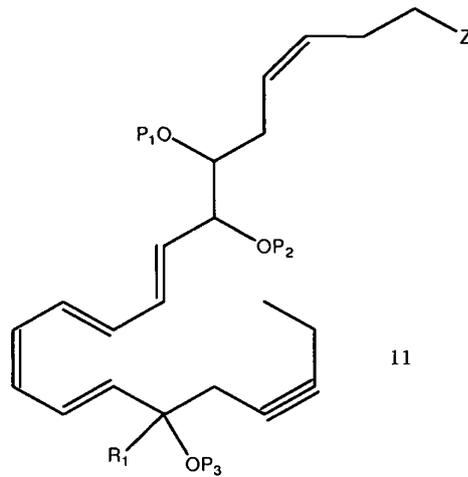
20

P_1 , P_2 , P_3 , R_1 y Z son como se define anteriormente; y

Q representa uno o más sustituyentes y cada Q individualmente, si está presente, es un átomo halógeno o un grupo alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, alcoxi, arilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, amino, hidroxilo, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo o aminocarbonilo sustituido o no sustituido ramificado o no ramificado;

25

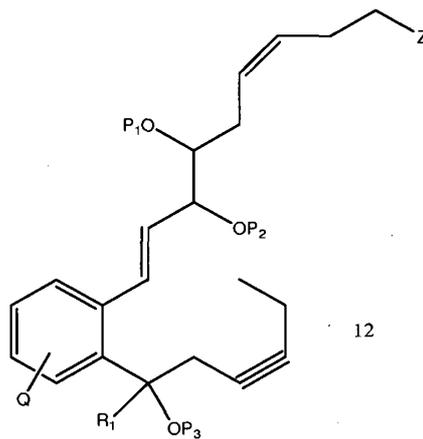
Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 11,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

5 P₁, P₂, P₃, R₁ y Z son como se define anteriormente.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 12,

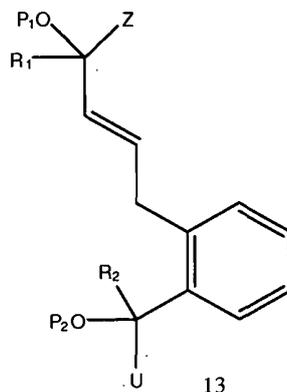


10

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

15 P₁, P₂, P₃, Q, R₁ y Z son como se define anteriormente.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 13,



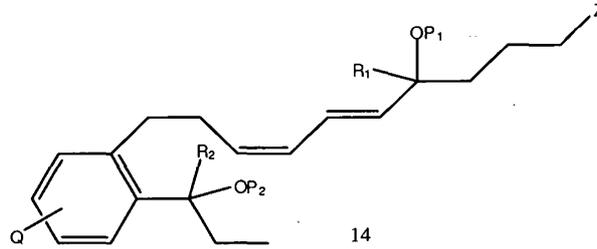
20

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

P₁, P₂, R₁, R₂, U y Z son como se define anteriormente.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 14,

5



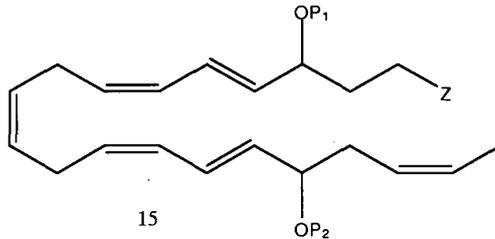
o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10

P₁, P₂, R₁, R₂, Q y Z son como se define anteriormente.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 15,

15



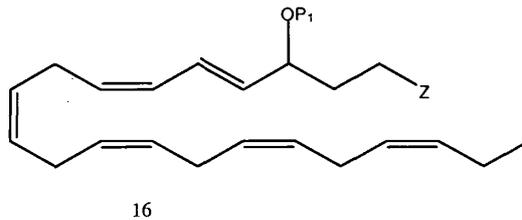
o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

20

P₁, P₂ y Z son como se define anteriormente.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 16,

25

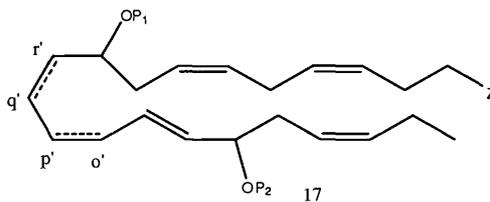


o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

P₁ y Z son como se define anteriormente.

30

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 17,



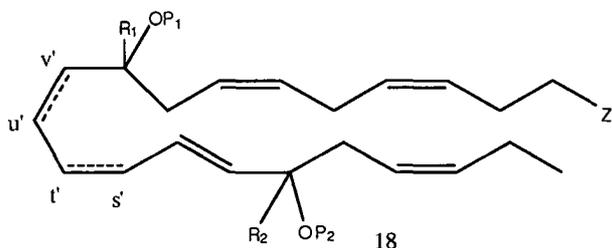
35

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

Los carbonos o' y p' se conectan por un enlace sencillo o uno doble (por ejemplo un doble enlace cis o trans);

Los carbonos q' y r' se conectan por un enlace sencillo o uno doble (por ejemplo un doble enlace cis o trans); y P₁, P₂ y Z son como se define anteriormente.

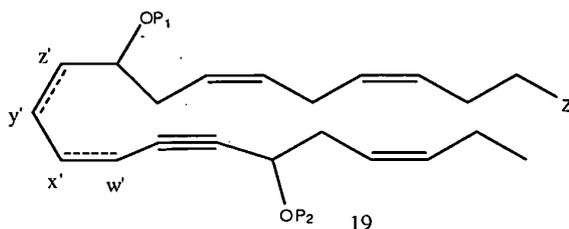
5 Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 18,



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

10 la estereoquímica del doble enlace del carbono s' al carbono t' es cis o trans;
la estereoquímica del doble enlace del carbono u' al carbono v' es cis o trans; y
P₁, P₂, R₁, R₂ y Z son como se define anteriormente.

15 Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 19,

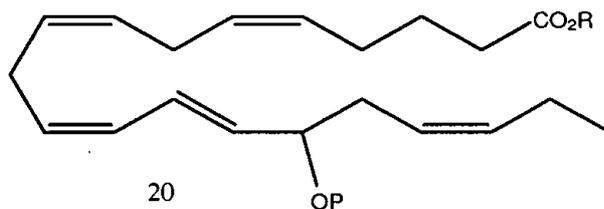


20 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

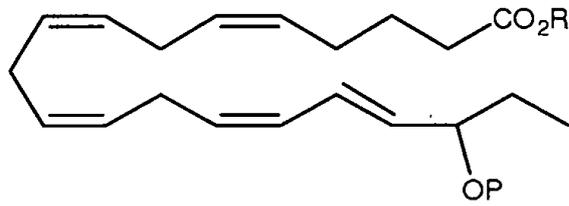
Los carbonos w' y x' están conectados por un enlace sencillo o doble;
Los carbonos y' y z' están conectados por un enlace sencillo o doble; y
P₁, P₂ y Z son como se define anteriormente.

25 En ciertos ejemplos de las fórmulas 4 a 19, cada R^b, si está presente, es un grupo adecuado seleccionado independientemente de =O, -OR^d, haloalquiloxi (C1-C3), -OCF₃, =S, -SR^d, =NR^d, =NOR^d, -NR^cR^c, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^d, -S(O)₂R^d, -S(O)₂OR^d, -S(O)NR^cR^c, -S(O)₂NR^cR^c, -OS(O)R^d, -OS(O)₂R^d, -OS(O)₂OR^d, -OS(O)₂NR^cR^c, -C(O)R^d, -C(O)OR^d, -C(O)NR^cR^c, -C(NH)NR^cR^c, -C(NR^a)NR^cR^c, -C(NOH)R^a, -C(NOH)NR^cR^c, -OC(O)R^d, -O C(O)OR^d, -OC(O)NR^cR^c, -OC(NH)NR^cR^c, -OC(NR^a)NR^cR^c, -[NHC(O)]_nR^d, -[NR^aC(O)]_nR^d, -[NHC(O)]_nOR^d, -[NR^aC(O)]_nOR^d, [NHC(O)]_nNR^cR^c, -[NR^aC(O)]_nNR^cR^c, -[NHC(NH)]_nNR^cR^c y -[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c.

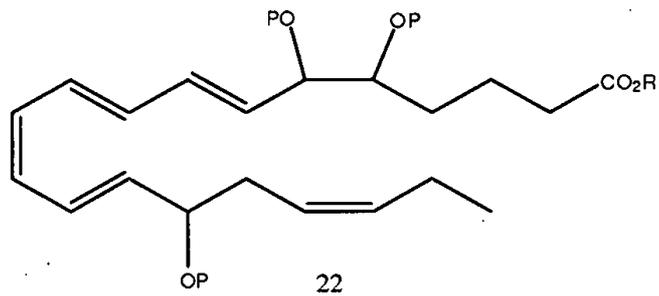
30 Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones descritas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 20,



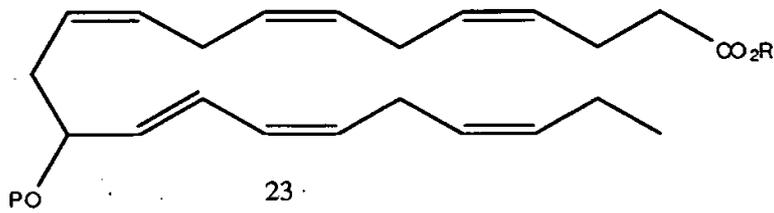
Fórmula 21,



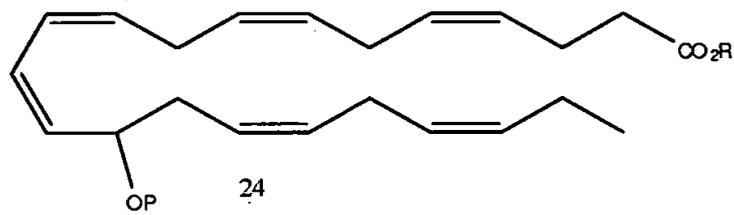
5 Fórmula 22,



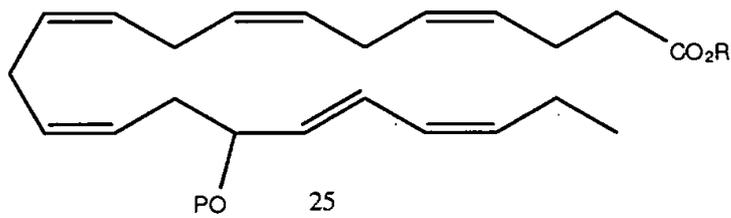
10 Fórmula 23,



Fórmula 24,

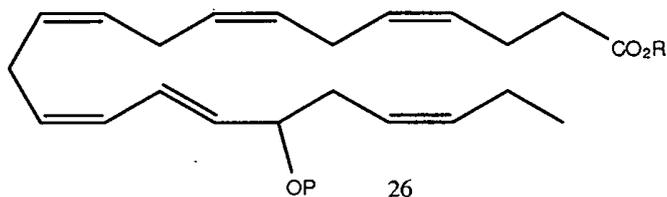


15 Fórmula 25,

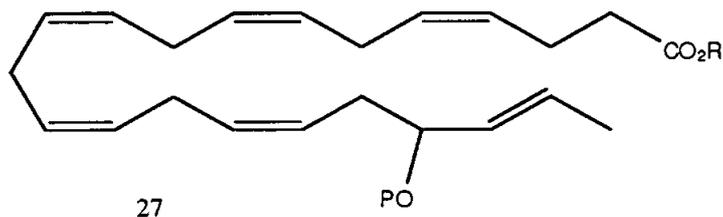


20

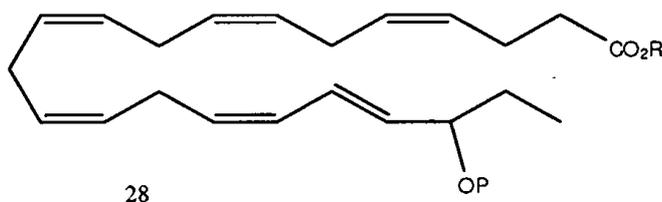
Fórmula 26,



5 Fórmula 27,

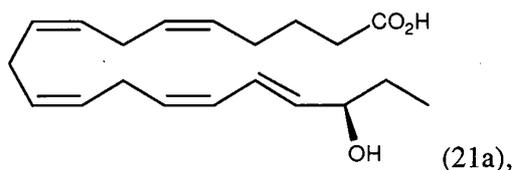


10 o Fórmula 28,



15 o las sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en las que:
 cada P se selecciona individualmente de H o un grupo protector; y
 R es H, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo, etilo, glicerol), alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆.

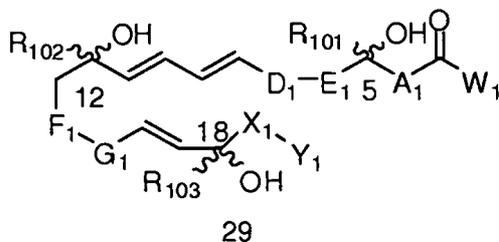
Los compuestos ejemplares de fórmula 21 incluyen el compuesto 21a,



20 y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres del mismo.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 29,

25



y las sales farmacéuticamente aceptables, los hidratos y los solvatos de los mismos, en la que:

30 D₁-E₁ y F₁-G₁ son independientemente -C=C- o -C≡C- *cis* o *trans*;
 R₁₀₁, R₁₀₂ y R₁₀₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de cadena recta o ramificada (C₁-C₄),
 alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₄), -CH₂R₁₀₄, -CHR₁₀₄R₁₀₄ y -CR₁₀₄R₁₀₄R₁₀₄;
 cada R₁₀₄ se selecciona independientemente de CN, -NO₂ y halógeno;
 W₁ se selecciona de -R₁₀₅, -OR₁₀₅, -SR₁₀₅ y -NR₁₀₅R₁₀₅;

cada R₁₀₅ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6) o alquínilo (C2-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, arilo (C5-C14) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, arilalquilo (C6-C16) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R, heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R y una molécula marcadora detectable;

A₁ se selecciona de alqueno (C1-C6) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del mismo o diferentes átomos halógenos, -(CH₂)_m-O-CH₂ y -(CH₂)_m-S-CH₂, donde m es un número entero de 0 a 4;

X₁ se selecciona de -(CH₂)_n- y -(CH₂)_n-O-, donde n es un número entero de 0 a 6;

Y₁ se selecciona de hidrógeno, alquilo (C1-C6), alqueno (C2-C6) o alquínilo (C2-C6) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R₁₀₀, arilo (C5-C14) opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R₁₀₀, fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R₁₀₀, heteroarilo de 5-14 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R₁₀₀, heteroarilalquilo de 6-16 miembros opcionalmente sustituido con uno o más de los mismos o diferentes grupos R₁₀₀ y una molécula marcadora detectable;

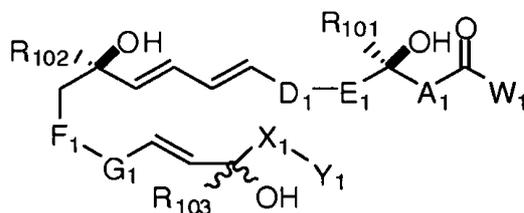
cada R₁₀₀ se selecciona independientemente de un grupo electronegativo, =O, -OR^{a1}, haloalquilo (C1-C3), =S, -SR^{a1}, =NR^{a1}, =NOR^{a1}, -NR^{c1}R^{c1}, halógeno, -CF₃, -CN, -NC, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)R^{a1}, -S(O)₂R^{a1}, -S(O)₂OR^{a1}, -S(O)₂NR^{c1}R^{c1}, -OS(O)R^{a1}, -OS(O)₂R^{a1}, -OS(O)₂OR^{a1}, -OS(O)₂NR^{c1}R^{c1}, -C(O)R^{a1}, -C(O)OR^{a1}, -C(O)NR^{c1}R^{c1}, -C(NH)NR^{c1}R^{c1}, -OC(O)R^{a1}, -OC(O)OR^{a1}, -OC(O)NR^{c1}R^{c1}, -OC(NH)NR^{c1}R^{c1}, -NHC(O)R^{a1}, -NHC(O)OR^{a1}, -NHC(O)NR^{c1}R^{c1}, y -NHC(NH)NR^{c1}R^{c1};

cada R^{a1} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C1-C4), alqueno (C2-C4) o alquínilo (C2-C4);

y cada R^{c1} es independientemente un R^{a1} o alternativamente, R^{c1}R^{c1} tomado junto con el átomo de nitrógeno al que se une forma un anillo de 5 o 6 miembros.

En ciertos ejemplos de Fórmula 29, cuando X₁-Y₁ es -CH₂CH₃, después al menos uno de R₁₀₁, R₁₀₂ o R₁₀₃ es distinto de hidrógeno.

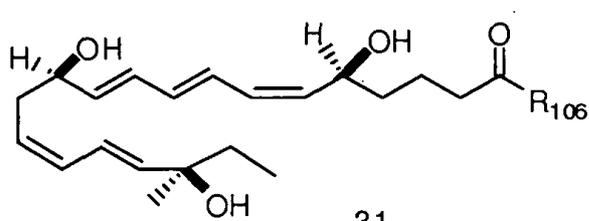
En ciertos ejemplos, un compuesto de Fórmula 29 se representa por la Fórmula 30,



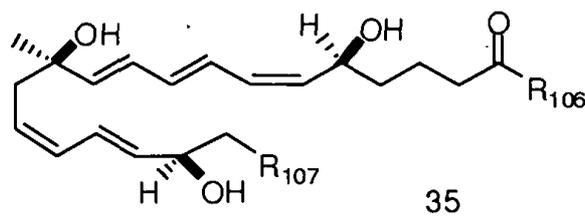
30

y las sales farmacéuticamente aceptables, los hidratos y los solvatos del mismo, en la que: D₁-E₁ y F₁-G₁ son independientemente -C=C- o -C≡C- *cis* o *trans*; y R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, W₁, R₁₀₅, A₁, X₁, n, Y₁, R^{a1} y R^{c1} son como se define anteriormente.

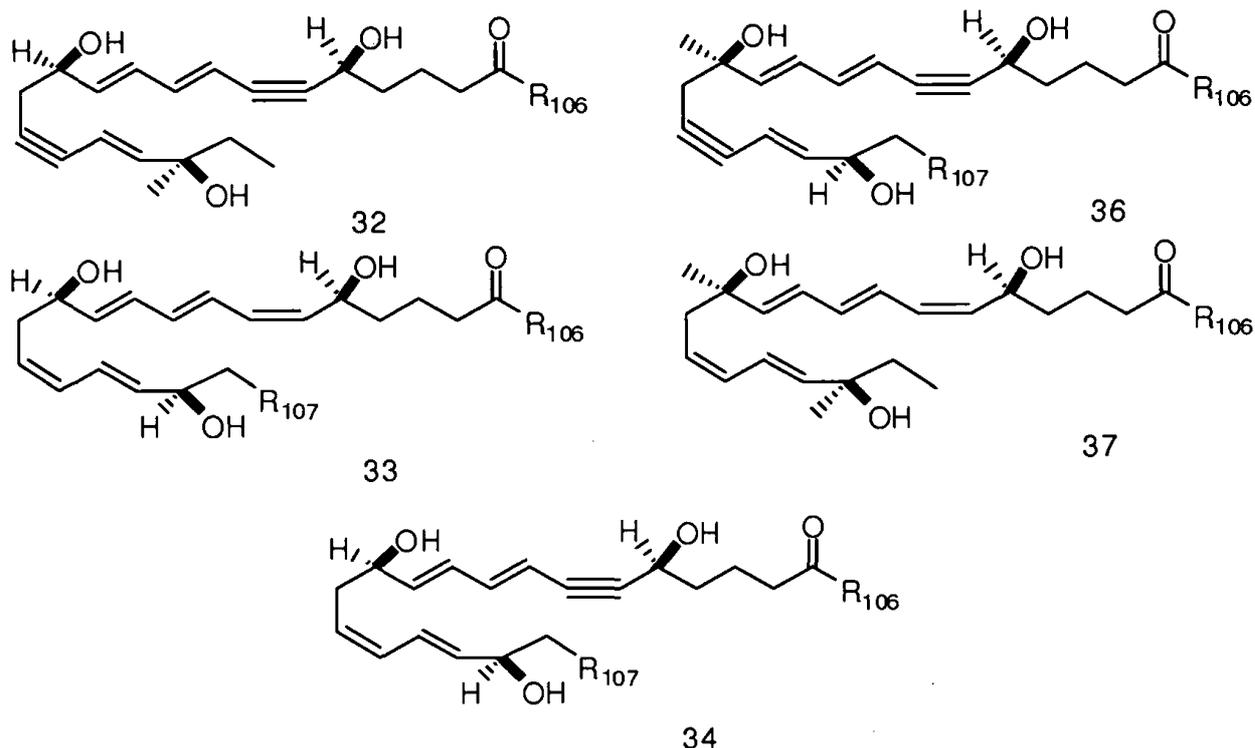
Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmulas 31 a 37



31



35



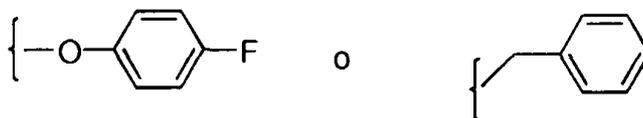
5

y las sales farmacéuticamente aceptables, los hidratos y los solvatos de los mismos, en las que:

10

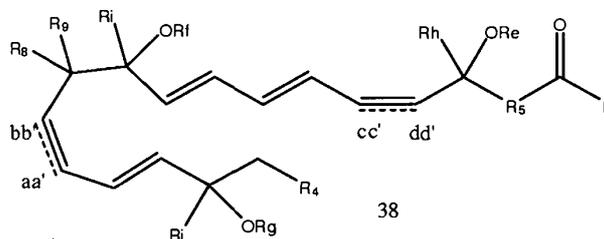
R₁₀₆ es -OH, -OCH₃, -OCH(CH₃)₂ o -NHCH₂CH₃; y

R₁₀₇ es



15

Los compuestos adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 38,



20 en la que

25

Los carbonos aa' y bb' están conectados por un doble enlace o un triple enlace;
 Los carbonos cc' y dd' están conectados por un doble enlace o un triple enlace;
 Re, Rf y Rg se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o sililo;
 E es hidroxilo, alcoxi, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino o arilamino;
 Rh, Ri y Rj se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo;
 R4 se selecciona de hidrógeno, perfluoroalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo, alcoxi, ariloxi;
 R5 se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,

30

perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_6\text{R}_7)\text{CH}_2$, donde R_6 y R_7 son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, o flúor o R_6 y R_7 están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH_2OCH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$ o CH_2CH_2 ; o iv) R_5 es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y

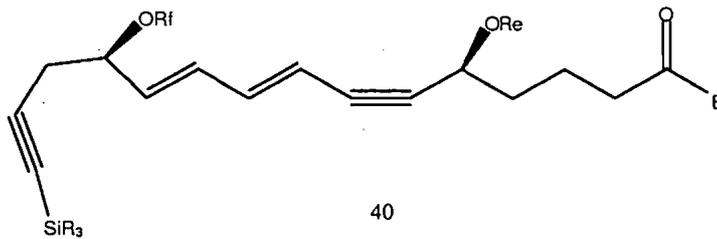
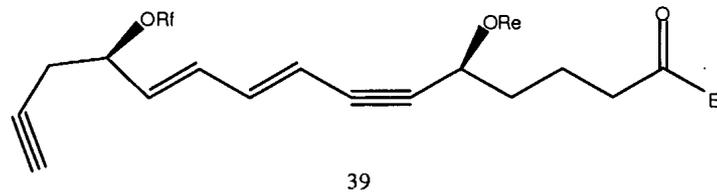
5 R_8 y R_9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo o R_8 y R_9 están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

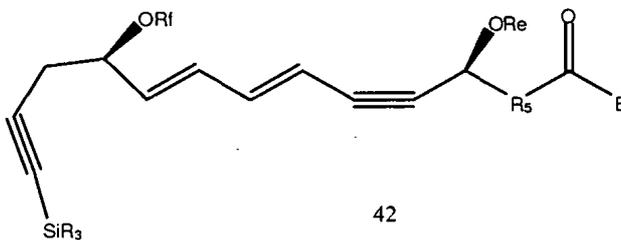
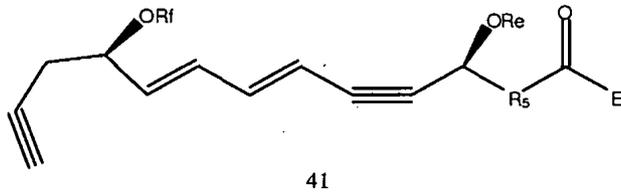
10 En ciertos ejemplos R_8 y R_9 son hidrógeno.

En ciertos ejemplos, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se forma derivatizando E, en el que E es -OM, donde M es un catión seleccionado de amonio, tetra-alquilamonio, Na, K, Mg y Zn.

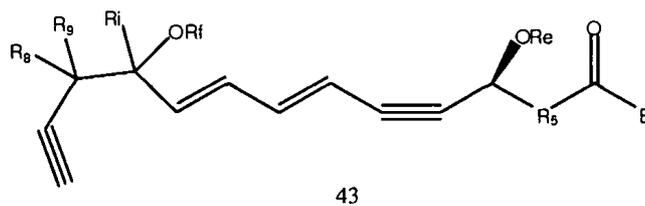
15 Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmulas 39-44,

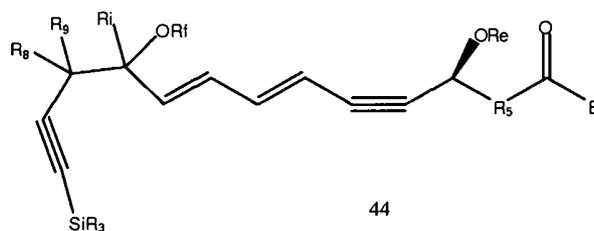


20



25

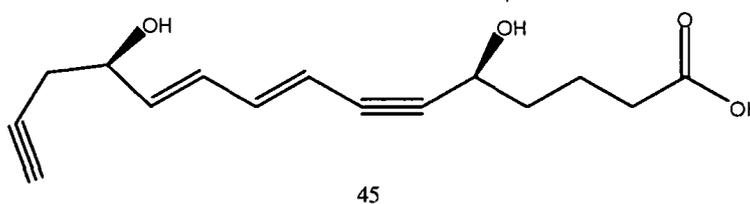




y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que:

5 Re, Rf, E, Ri, R₅, R₈ y R₉ como se define anteriormente.

Los compuestos ejemplares de fórmulas 39, 41 y 43 incluyen:

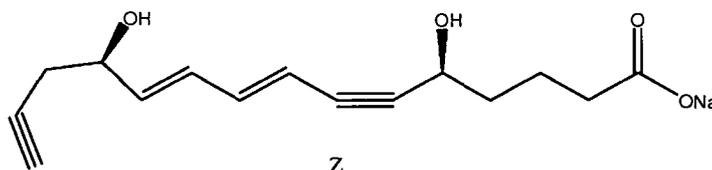


10

y las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

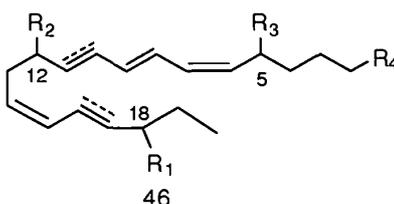
En ciertos ejemplos, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto se forma derivatizando E, en el que E es -OM, donde M es un catión seleccionado de amonio, tetra-alquilamonio, Na, K, Mg y Zn. Los ejemplos de tales compuestos incluyen el compuesto Z,

15



20

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 46,



25

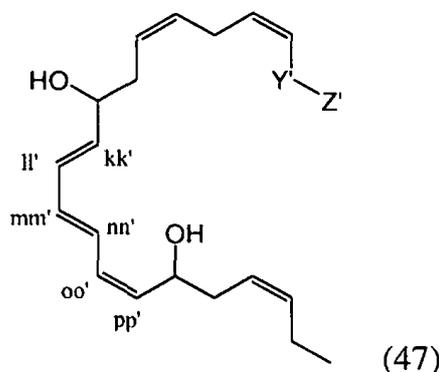
o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en la que:

- cada \equiv designa independientemente un doble o un triple enlace;
- R¹, R² y R³ son cada uno independientemente OR, OX¹, SR, SX², N(R)₂, NX³, NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)OR, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R o SO₂N(R)₂;
- cada R se selecciona independientemente de hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo alifático C₁₋₆, uno saturado de 3-8 miembros, uno parcialmente insaturado o uno arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o;
- dos R en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo de heterociclilo o heteroarilo de 5-8 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre;
- cada X¹ es independientemente un grupo protector hidroxilo adecuado;
- cada X² es independientemente un grupo protector tiol adecuado;
- cada X³ es independientemente un grupo protector amino adecuado; y
- R⁴ es NRC(O)R, NRC(O)N(R)₂, C(O)OR, C(O)N(R)₂, SO₂R, NRSO₂R, C(O)R o SO₂N(R)₂.

30

35

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 47,



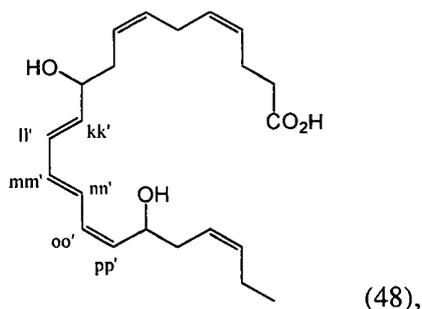
5

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en la que:

- la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono II' es cis o trans;
 la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es cis o trans;
 la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al carbono pp' es cis o trans;
 Y' es un enlace o un conector seleccionado de un anillo que contiene hasta 20 átomos o una cadena de hasta 20 átomos con la condición de que Y' puede incluir uno o más átomos de nitrógeno, de oxígeno, de azufre o de fósforo, adicionalmente con la condición de que Y' puede incluir uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquiltio, ariltio, aciltio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo o sulfonilo, adicionalmente con la condición de que Y' puede contener uno o más anillos fusionados carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo;
 Z' se selecciona de -CN, -C(NH)N(R'')(R''), -C(S)-A', -C(S)R'', -C(O)-A', -C(O)-R'', -C(O)-SR'', -C(O)-NH-S(O)₂-R'', -S(O)₂-A', -S(O)₂-R'', S(O)₂N(R'')(R''), -P(O)₂-A', -PO(OR'')-A', tetrazol, alquiltetrazol o -CH₂OH, en el que
 A' se selecciona de -OR'', -N(R'')(R'') u -OM';
 cada R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o una molécula marcadora detectable, en el que cualquier resto que contenga alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente; y
 M' es un catión.

25

En ciertos ejemplos, un compuesto de fórmula 47 se representa por la fórmula 48,



30

o las sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo, en la que:

- la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono II' es cis o trans;
 la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es cis o trans;
 la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al carbono pp' es cis o trans.

35

En ciertos ejemplos, la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono II' es trans.

En ciertos ejemplos, la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es trans.

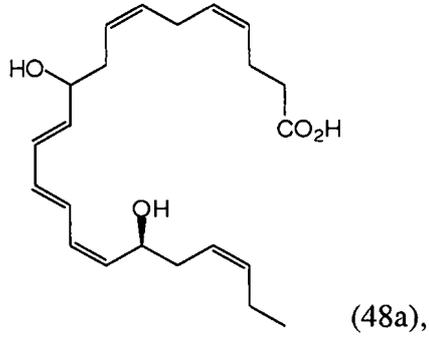
40

En ciertos ejemplos, la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al carbono pp' es cis.

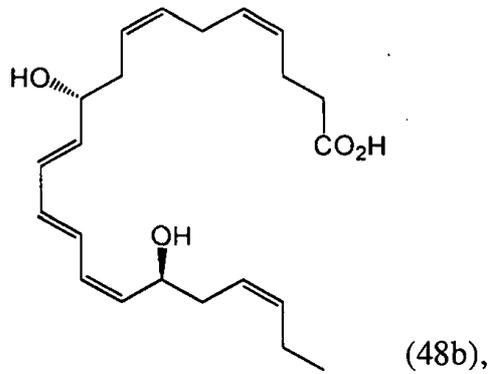
En ciertos ejemplos, la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono II' es trans, la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es trans y la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al

carbono pp' es cis.

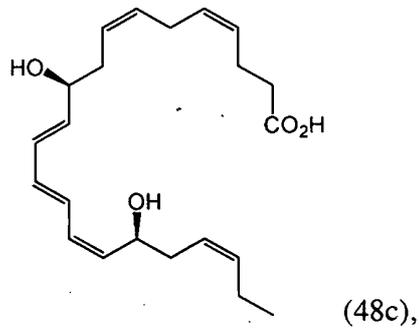
En ciertos ejemplos, un compuesto de fórmula 47 se representa por la fórmula 48a,



5 compuesto 48b,

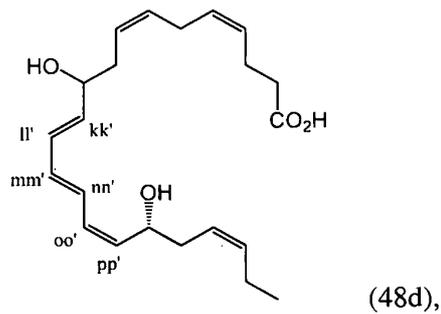


10 compuesto 48c,



o las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

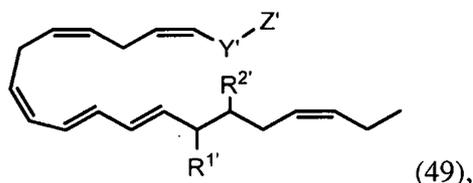
15 En ciertos ejemplos, un compuesto de fórmula 47 se representa por la fórmula 48d,



20 o las sales farmacéuticamente aceptables y ésteres del mismo, en la que:

la estereoquímica del doble enlace del carbono kk' al carbono ll' es cis o trans;
 la estereoquímica del doble enlace del carbono mm' al carbono nn' es cis o trans;
 la estereoquímica del doble enlace del carbono oo' al carbono pp' es cis o trans.

- 5 Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento incluyen aquellos de Fórmula 49,



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de los mismos, en la que:

Y' es un enlace o un conector seleccionado de un anillo que contiene hasta 20 átomos o una cadena de hasta 20 átomos, con la condición de que Y' puede incluir uno o más átomos de nitrógeno, de oxígeno, de azufre o de fósforo, adicionalmente con la condición de que Y' puede incluir uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, carboxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquiltio, ariltio, aciltio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo o sulfonilo, adicionalmente con la condición de que Y' puede contener uno o más anillos fusionados carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

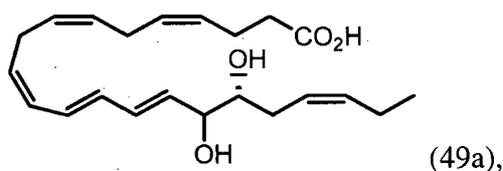
Z' se selecciona de -CN, -C(NH)N(R'')(R''), -C(S)-A', -C(S)R'', -C(O)-A', -C(O)-R'', -C(O)-SR'', -C(O)-NH-S(O)₂-R'', -S(O)₂-A', -S(O)₂-R'', S(O)₂N(R'')(R''), -P(O)₂-A', -PO(OR'')-A', tetrazol, alquiltetrazol o -CH₂OH, en el que A' se selecciona de -OR'', -N(R'')(R'') u -OM';

cada R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo o una molécula marcadora detectable, en el que cualquier resto que contenga alquilo, arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente; y

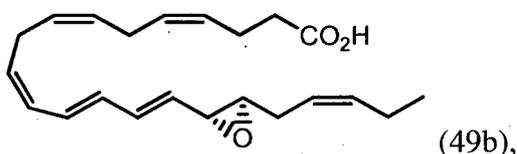
M' es un catión; y

cada uno de R^a y R^b independientemente para cada aparición se selecciona de -OR', o R^a y R^b adyacentes se toman juntos para formar un anillo epóxido que tiene una configuración cis o trans, en el que cada R' se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, acilo, sililo, alcóxido, aminoacilo, aminocarbonilo, alcóxicarbonilo o un grupo protector.

- 30 Los compuestos ejemplares de fórmula 49 incluyen el compuesto 49a,



- 35 compuesto 49b,



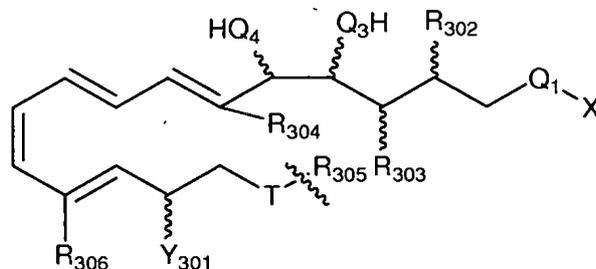
- 40 o las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres de los mismos.

Los compuestos anteriores (por ejemplo, los compuestos de fórmula A o fórmulas 1 a 49) se sabe que son útiles en el tratamiento o la prevención de la inflamación o de una enfermedad inflamatoria. Los ejemplos de tales compuestos se desvelan en las siguientes patentes y solicitudes: documento US 2003/0191184, documento WO 2004/014835, documento WO 2004/078143, documento US 6670396, documento US 2003/0236423, documento US 2005/0228047, documento US 2005/0238589 y documento US2005/0261255. Estos compuestos son adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento.

Los compuestos adicionales adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desvelados en el presente documento son compuestos que son variantes químicamente similares a cualquiera de los compuestos de fórmula A o de fórmulas 1-49 o I-III expuestas anteriormente. La frase "variantes químicamente similares" incluye, pero no se limita a, el reemplazamiento de diversos restos con bioésteres conocidos; el reemplazamiento de los grupos finales

de uno de los compuestos anteriores con un grupo final correspondiente de cualquier otro compuesto anterior, la modificación de la orientación de cualquier doble enlace en un compuesto, el reemplazamiento de cualquier doble enlace por un triple enlace en cualquier compuesto y el reemplazamiento de uno o más sustituyentes presentes en uno de los compuestos anteriores con un sustituyente correspondiente de cualquier otro compuesto.

5 Los compuestos lipoxina adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desvelados en el presente documento incluyen aquellos de fórmula 50:

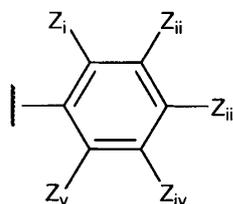


10 en la que:

X es R₃₀₁, OR₃₀₁ o SR₃₀₁;

R₃₀₁ es

- 15 (a) un átomo de hidrógeno;
 (b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada;
 (c) un cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;
 (d) un aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono;
 20 (e) fenilo;
 (f) fenilo sustituido



25 en el que Zi, Zii, Ziii, Ziv y Zv se seleccionan independientemente de -NO₂, -CN, -C(=O)-R₃₀₁, -SO₃H, un átomo de hidrógeno, halógeno, metilo, -OR_x, en el que R_x es de 1 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser una cadena recta o ramificada, e hidroxilo, en el que cualquiera de Zi, Zii, Ziii, Ziv o Zv es C(=O)-R₃₀₁, dicho Zi, Zii, Ziii, Ziv o Zv no está sustituido con otro C(=O)-R₃₀₁.

(g) una molécula marcadora detectable; o

30 (h) un alqueno de cadena recta o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono, incluidos.

Q₁ es (C=O), SO₂ o (CN), con la condición de que cuando Q₁ es CN, entonces X está ausente:

Q₃ y Q₄ son cada uno independientemente O, S o NH;

35 uno de R₃₀₂ y R₃₀₃ es un átomo de hidrógeno y el otro es:

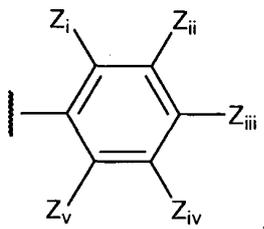
- (a) H;
 (b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser una cadena recta o ramificada;
 (c) un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, incluidos;
 (d) un alqueno de 2 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada;
 40 (e) R_kQ₂R_l en el que Q₂ es -O- o -S-; en el que R_k es alqueno de 0 a 6 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada y en el que R_l es alquilo de 0 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada, con la condición de que cuando R_l es 0, entonces R_l es un átomo de hidrógeno;

45 R₃₀₄ es

- (a) H;
 (b) un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, incluidos, que puede ser una cadena recta o ramificada;

50

R₃₀₅ es

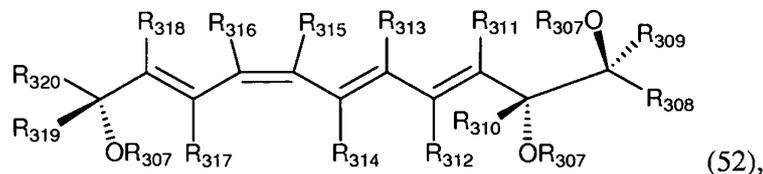
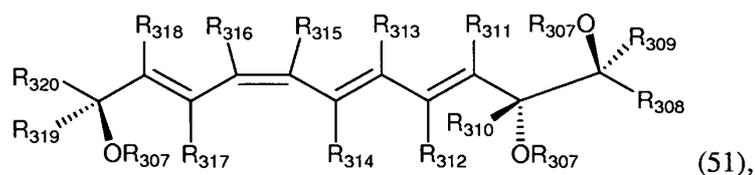


5 en el que Z_i, Z_{ii}, Z_{iii}, Z_{iv} y Z_v son como se define anteriormente;
R₃₀₆ es

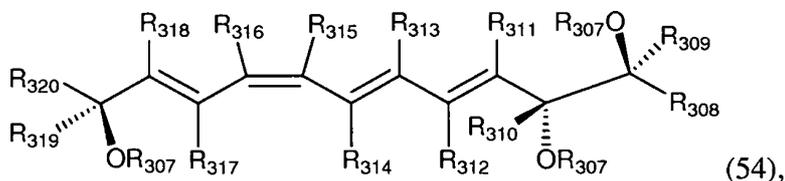
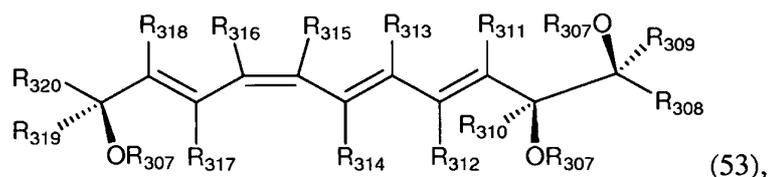
- (a) H;
- (b) un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, incluidos, de cadena recta o ramificada;

10 en el que Y₃₀₁ es -OH, metilo, -SH, un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, incluidos, de cadena recta o ramificada, un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, incluidos, o (CH)_p(Z)_q, donde p+q=3, p=0 a 3, q=0 a 3 y Z es ciano, nitro o un halógeno; y T es O o s, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Los compuestos lipoxina adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desvelados en el presente documento incluyen aquellos de fórmulas 51, 52, 53 o 54:



20



25

en las que:

30 cada R₃₀₇ se selecciona independientemente de hidrógeno y de alquilo recto, ramificado, cíclico, saturado o insaturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;

R₃₀₈, R₃₀₉, R₃₁₀, R₃₁₉ y R₃₂₀ se seleccionan independientemente de:

- (a) hidrógeno;
- (b) alquilo recto, ramificado, cíclico, saturado o insaturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;
- (c) alquilo sustituido que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; en el que el alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxí, alcoxi inferior, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, arilamino, hidroxiamino, alcóxiamino, alquiltio, ariltio, carboxi, carboxamido, carboalcoxi, arilo y heteroarilo;
- (d) arilo o heteroarilo sustituido, en el que el arilo o el heteroarilo se sustituye con uno o más sustituyentes

35

seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, arilo, heteroarilo, carboxilo y carboxamido; y (e) Z-Y, en el que:

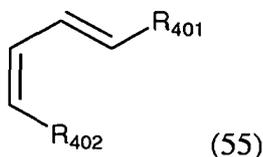
5 Z se selecciona de un alquilo recto, ramificado, cíclico, saturado o insaturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; alquilo inferior sustituido, en el que el alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi inferior, arilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, arilamino, hidroxiamino, alcóxiamino, alquiltio, ariltio, carboxi, carboxamido, carboalcoxi, arilo y heteroarilo; y arilo o heteroarilo sustituido, en el que el arilo o el heteroarilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, arilo, heteroarilo, carboxilo y carboxamido; e

10 Y se selecciona de hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; carboxilo; carboxamido; arilo; heteroarilo; arilo o heteroarilo sustituido, en el que el arilo o el heteroarilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, arilo, heteroarilo, carboxilo y carboxamido; y R₃₁₁ a R₃₁₈ se seleccionan independientemente de:

- 15 (a) hidrógeno;
 (b) halo;
 (c) alquilo recto, ramificado, cíclico, saturado o insaturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono;
 (d) alquilo sustituido que tiene de 1 a 20 átomos de carbono; en el que el alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, hidroxilo, alcoxi inferior, arilo, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, arilamino, hidroxiamino, alcóxiamino, alquiltio, ariltio, carboxi, carboxamido, carboalcoxi, arilo y heteroarilo;
 20 (e) arilo o heteroarilo sustituido, en el que el arilo o el heteroarilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, arilo, heteroarilo, carboxilo y carboxamido; o

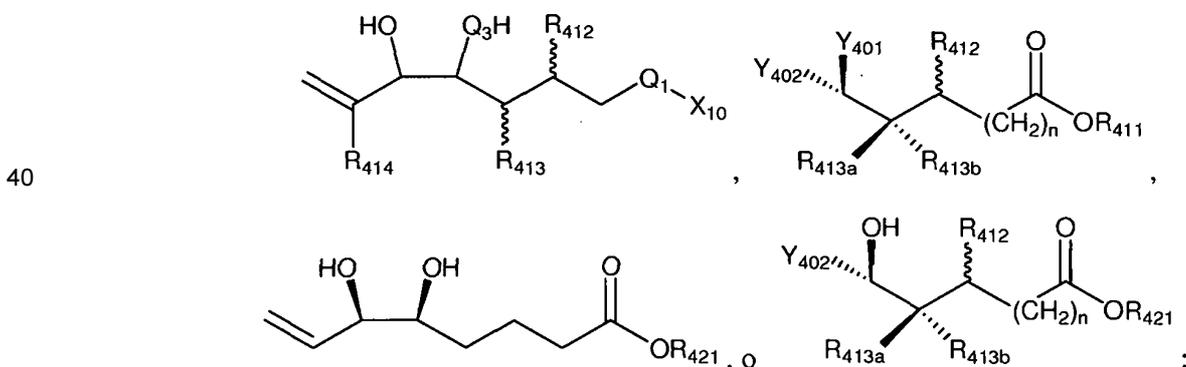
25 R₃₀₈ a R₃₂₀ son independientemente un enlace que forma un doble enlace carbono-carbono, un triple enlace carbono-carbono o un anillo con el esqueleto lipoxina; o
 Cualesquiera dos de R₃₀₇ a R₃₂₀ se toman junto con los átomos a los que se unen y opcionalmente 1 a 6 átomos de oxígeno, 1 a 6 átomos de nitrógeno, o tanto 1 a 6 átomos de oxígeno y 1 a 6 átomos de nitrógeno, para formar un anillo que contiene de 3 a 20 átomos.

30 Los compuestos lipoxina adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desvelados en el presente documento incluyen aquellos de fórmula 55:



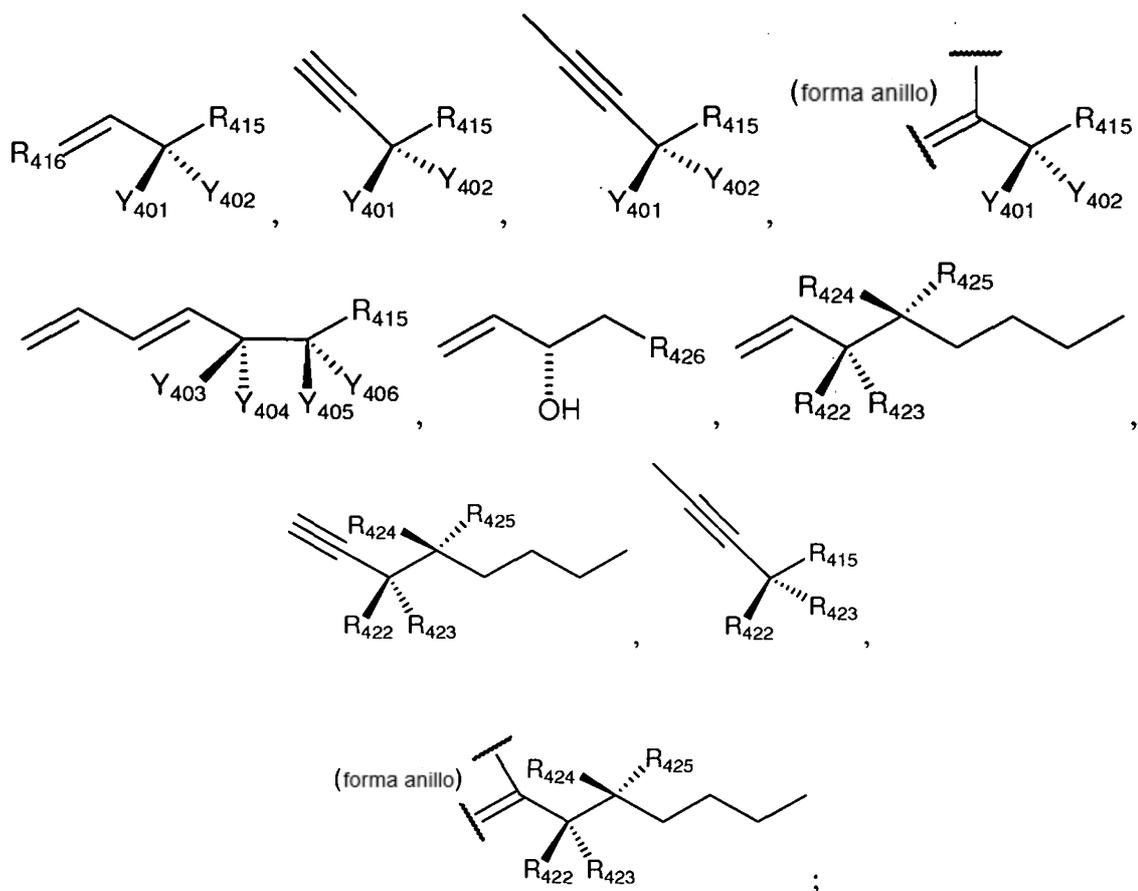
35 en la que:

R₄₀₁ se selecciona de



R₄₀₂ se selecciona de:

45



5

o

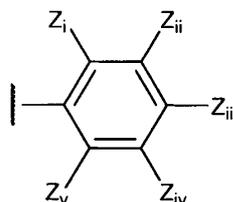
10

X₁₀ es R₄₁₁, OR₄₁₁ o SR₄₁₁;
R₄₁₁ es

15

- (a) un átomo de hidrógeno;
- (b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada;
- (c) un cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono;
- (d) un aralquilo de 7 a 12 átomos de carbono;
- (e) fenilo;
- (f) fenilo sustituido

20



25

en el que Z_i, Z_{ii}, Z_{iii}, Z_{iv} y Z_v se seleccionan independientemente de -NO₂, -CN, -C(=O)-R₃₀₁, -SO₃H, un átomo de hidrógeno, halógeno, metilo, -OR_x, en el que R_x es de 1 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser una cadena recta o ramificada, e hidroxilo, en el que cualquiera de Z_i, Z_{ii}, Z_{iii}, Z_{iv} o Z_v es C(=O)-R₄₁₁, dicho Z_i, Z_{ii}, Z_{iii}, Z_{iv} o Z_v no está sustituido con otro C(=O)-R₃₀₁.
(g) una molécula marcadora detectable; o
(h) un alqueno de cadena recta o ramificada de 2 a 8 átomos de carbono, incluidos.

30

Q₁ es (C=O), SO₂ o (CN),
Q₃ es O, S o NH;
uno de R₄₁₂ y R₄₁₃ es un átomo de hidrógeno y el otro se selecciona de:

35

- (a) H;
- (b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada;
- (c) un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, incluidos;

- (d) un alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada; o
 (e) $R_{431}Q_2R_{432}$ en el que Q_2 es -O- o -S-; en el que R_{431} es alquileo de 0 a 6 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada y en el que R_{432} es alquilo de 0 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada;

5

R_{413a} y R_{413b} son cada uno independientemente:

- a) H;
 (b) un alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada;
 (c) un cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, incluidos;
 (d) un alquenilo de 2 a 8 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada; o
 (e) $R_{431}Q_2R_{432}$ en el que R_{431} , Q_2 y R_{432} son como se define anteriormente;

10

R_{414} es

15

- (a) H;
 (b) un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada;

R_{415} es

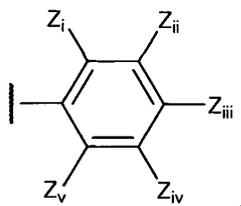
20

- (a) un alquilo de 1 a 9 átomos de carbono, incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada;
 (b) $-(CH_2)_n-R_i$

en el que $n=0$ a 4 y R_i es

25

- (i) un cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, incluidos;
 (ii) un fenilo; o
 (iii) fenilo sustituido



30

- en el que Z_i hasta Z_{vi} son como se define anteriormente;
 (b) $R_{431}Q_2R_{432}$ en el que R_{431} , Q_2 y R_{432} son como se define anteriormente;
 (c) $-C(R_{iii})(R_{iv})-R_i$,

35

en el que R_{iii} y R_{iv} son cada uno independientemente:

- (i) un átomo de hidrógeno;
 (ii) $(CH)_p(Z)_q$ en el que Z , p y q son como se define anteriormente;
 (e) un haloalquilo de 1 a 8 átomos de carbono, incluidos, y de 1 a 6 átomos halógenos, incluidos, de cadena recta o ramificada;

40

R_{416} es:

45

- (a) H;
 (b) un alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, incluidos, de cadena recta o ramificada;
 (c) un halógeno;

uno de Y_{401} o Y_{402} es -OH, metilo o -SH, y en el que el otro se selecciona de:

50

- (a) H;
 (b) $(CH)_p(Z)_q$ en el que $p+q = 3$, $p= 0$ a 3, $q=0$ a 3 y cada Z , independientemente, es ciano, nitro o un halógeno;
 (c) un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, incluidos, de cadena recta o ramificada; o
 (d) un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, incluidos,

55

o Y_{401} o Y_{402} tomados juntos son:

- (d) =NH; o

(e) =O;

uno de Y₄₀₃ o Y₄₀₄ es -OH, metilo o -SH, y en el que el otro se selecciona de:

- 5 (a) H;
 (b) (CH)_p(Z)_q en el que Z, p y q son como se define anteriormente;
 (c) un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, incluidos, de cadena recta o ramificada; o
 (d) un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, incluidos,

10 o Y₄₀₁ o Y₄₀₂ tomados juntos son:

- (a) =NH; o
 (b) =O;

15 uno de Y₄₀₅ o Y₄₀₆ es -OH, metilo o -SH, y en el que el otro se selecciona de:

- (a) H;
 (b) (CH)_p(Z)_q en el que Z, p y q son como se define anteriormente;
 (c) un alquilo de 2 a 4 átomos de carbono, incluidos, de cadena recta o ramificada; o
 (d) un alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, incluidos,

20 o Y₄₀₁ o Y₄₀₂ tomados juntos son:

- (a) =NH; o
 (b) =O;

R₄₂₁ es

- 30 (a) H; o
 (b) alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;

R₄₂₂ y R₄₂₃ son cada uno independientemente:

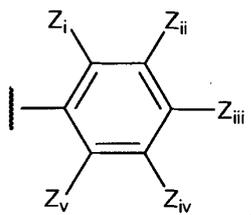
- 35 (a) H;
 (b) un hidroxilo o un tiol;
 (c) un metilo o un halometilo;
 (d) un halógeno; o
 (e) un alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono;

40 R₄₂₄ y R₄₂₅ son cada uno independientemente:

- 45 (a) H;
 (b) un hidroxilo o un tiol;
 (c) un metilo o un halometilo;
 (d) un halógeno; o
 (e) un alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono; o
 (f) un alquilo o un haloalquilo de 2 a 4 átomos de carbono incluidos, que puede ser de cadena recta o ramificada; y

50 R₄₂₆ es

(a) un fenilo sustituido



55 en el que Z_i a Z_v son como se define anteriormente;

(b) un fenoxi sustituido

J' y K' son conectores seleccionados independientemente de una cadena de hasta 20 átomos y un anillo que contiene hasta 20 átomos, con la condición de que J' y K' pueden incluir independientemente uno más átomos de nitrógeno, de oxígeno, de azufre o de fósforo y adicionalmente con la condición de que J' y K' pueden incluir independientemente uno más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, carboxamido, ciano, oxo, tio, alquiltio, ariltio, aciltio, alquilsulfonato, arilsulfonato, fosforilo y sulfonilo, y adicionalmente con la condición de que J' y K' pueden contener también uno más anillos fusionados carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo, y con la condición de que los conectores J' y K' se conectan al grupo C(R)OR adyacente a través de un átomo de carbono o de un enlace C-heteroátomo donde el heteroátomo es oxígeno, azufre, fósforo o nitrógeno;

G se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cloro, yodo, bromo, flúor, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, carboxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino y carboxamido;

Re, Rf y Rg se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, sililo, alcoxiacilo y aminoacilo;

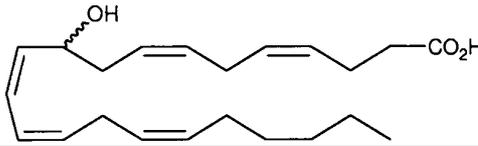
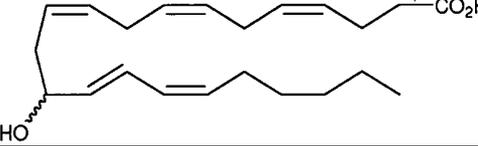
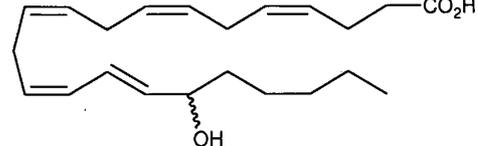
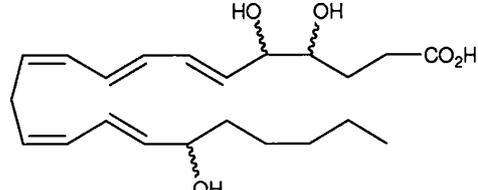
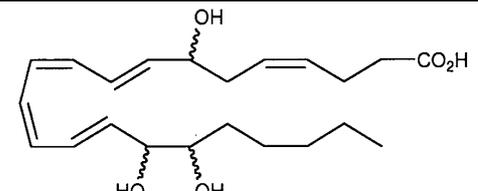
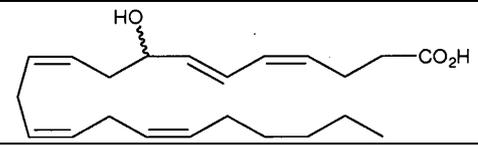
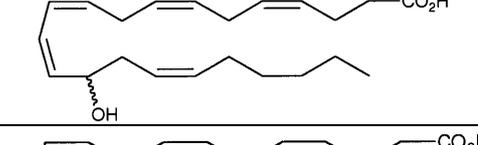
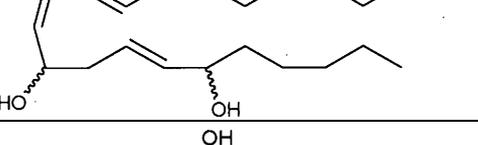
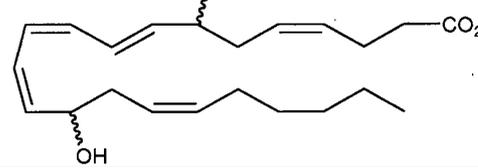
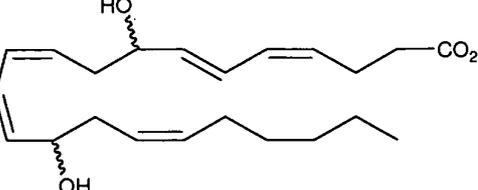
R₆₀₁, R₆₀₂ y R₆₀₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, arilo y heteroarilo, con la condición de que R₆₀₁, R₆₀₂ y R₆₀₃ pueden conectarse independientemente a los conectores J' o K';

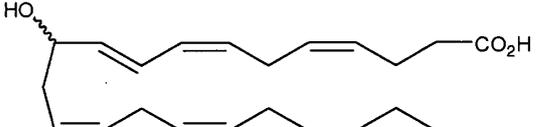
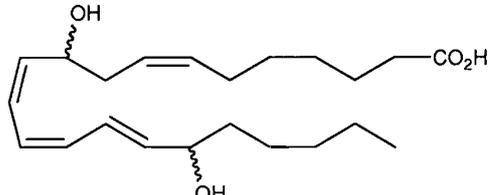
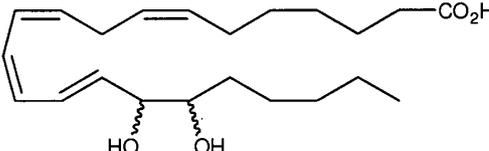
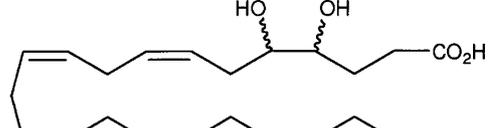
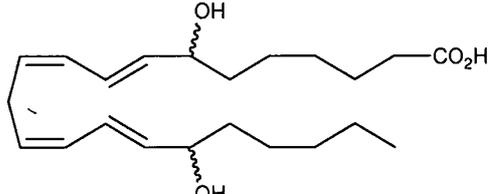
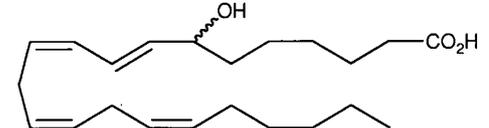
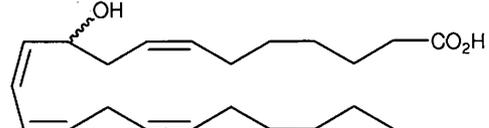
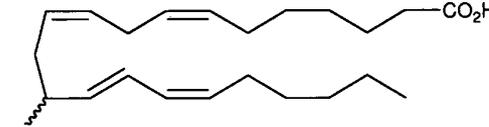
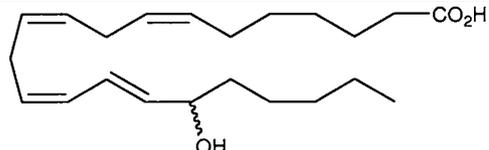
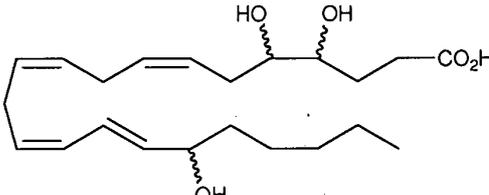
R₆₀₄ y R₆₀₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, flúor y con la condición de que R₆₀₄ y R₆₀₅ pueden unirse juntos para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o aromático, y adicionalmente con la condición de que R₆₀₄ y R₆₀₅ puede reemplazarse por un enlace para formar un triple enlace.

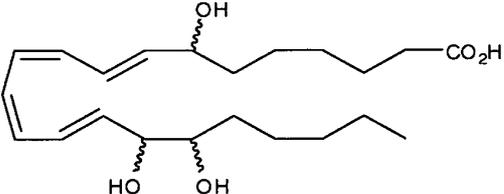
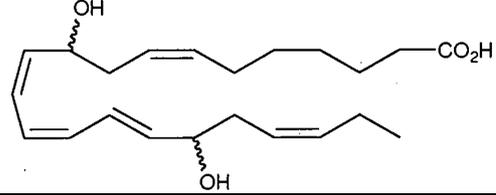
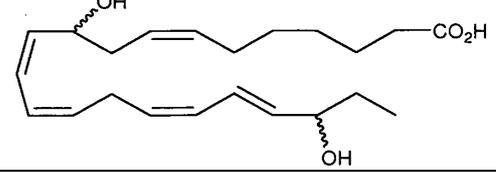
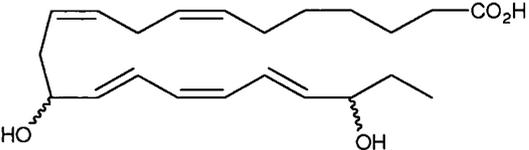
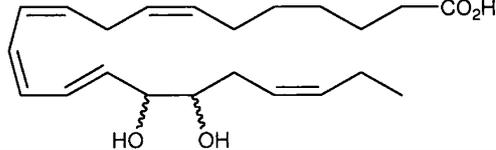
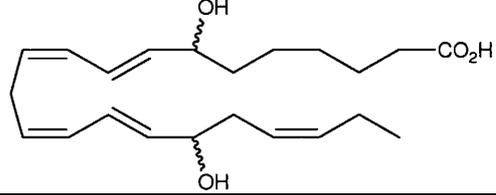
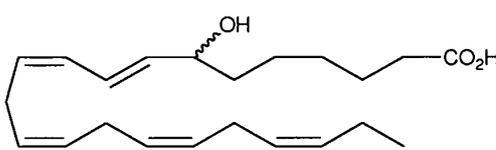
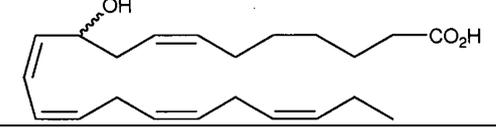
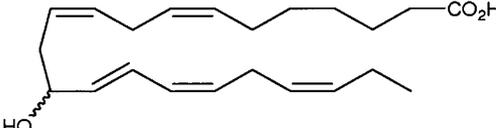
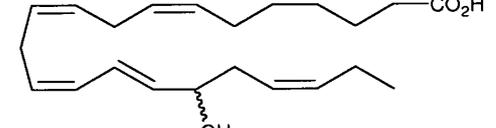
Otros compuestos adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desveladas en el presente documento son las oxilipinas descritas en las solicitudes internacionales n.º WO 2006055965, n.º WO 2007090162 y n.º WO2008103753. Los ejemplos de tales compuestos son aquellos de las fórmulas 58-132, como se muestra en la Tabla 2. Estos compuestos incluyen ácidos grasos omega-6 de cadena larga, ácido docosapentanoico (DPAAn-6) (compuestos 58-73) y ácido docosatetranoico (DTAn-6) (compuestos 74-83) y la contrapartida omega-3 del DPAAn-6, el ácido docosapentanoico (DPAAn-3) (compuestos 84-97). Los compuestos adicionales son los docosanoides 98-115 y los ácidos y-linolénicos (GLA) (compuestos 116-122) y los ácidos estearidónicos (SDS) (compuestos 123-132).

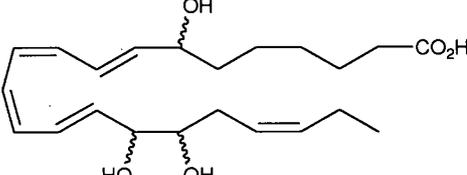
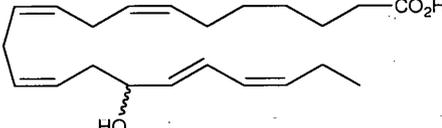
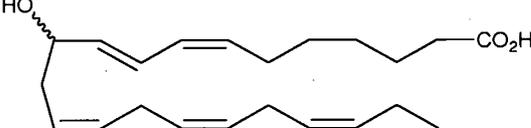
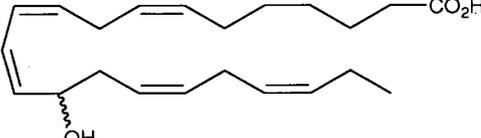
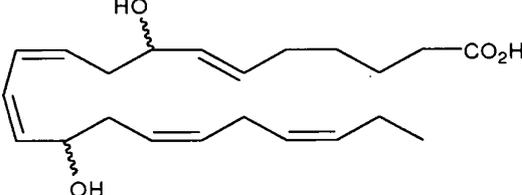
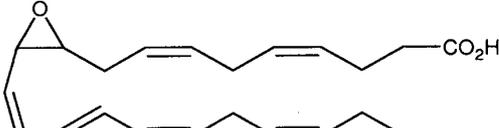
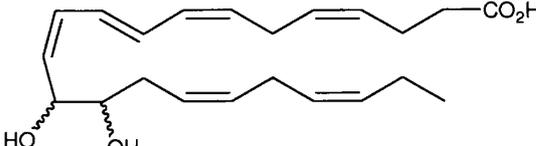
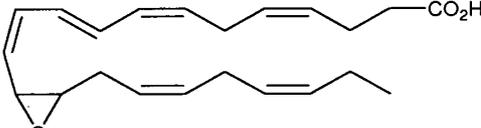
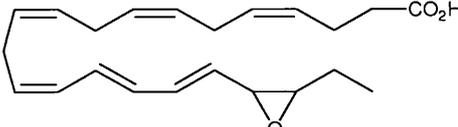
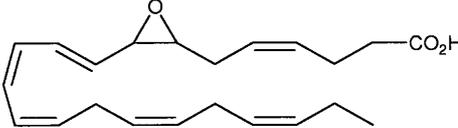
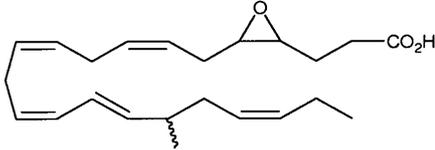
Tabla 2

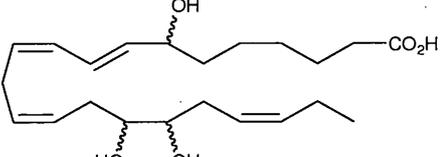
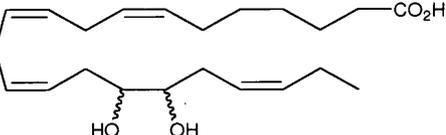
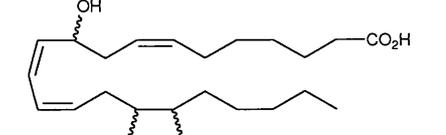
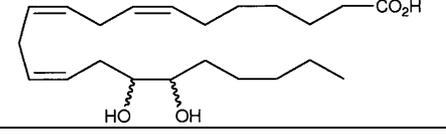
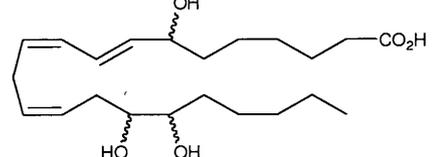
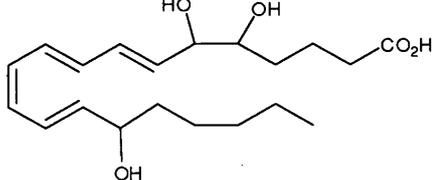
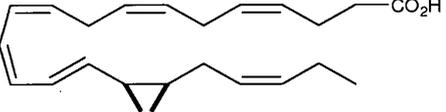
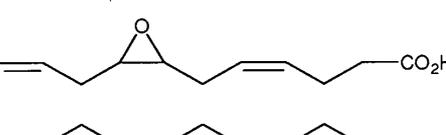
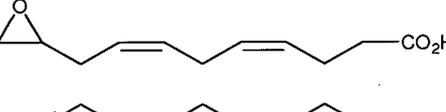
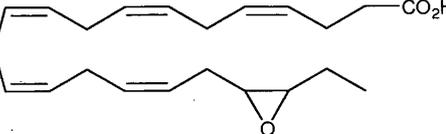
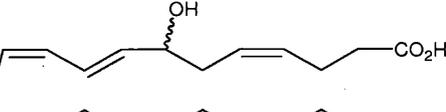
10,17-Dihidroxi DPAAn-6 (58)	
16,17-Dihidroxi DPAAn-6 (59)	
4,5-Dihidroxi DPAAn-6 (60)	
7,17-Dihidroxi DPAAn-6 (61)	
7-Hidroxi DPAAn-6 (62)	

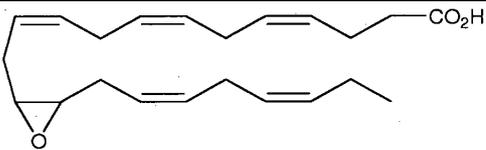
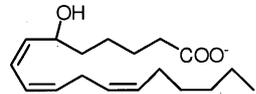
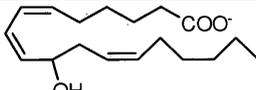
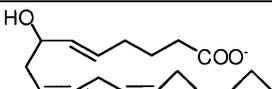
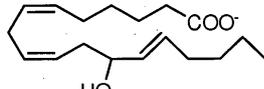
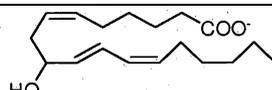
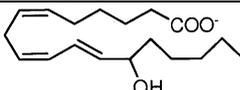
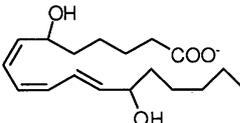
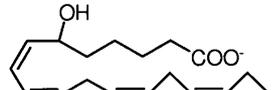
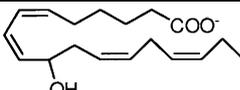
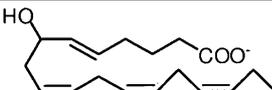
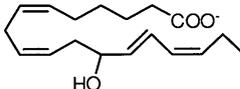
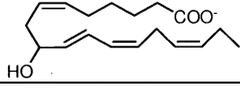
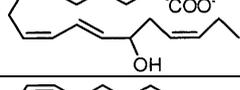
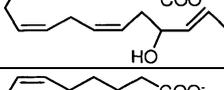
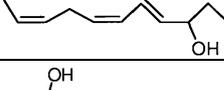
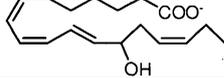
10-Hidroxi DPAn-6 (63)	
13-Hidroxi DPAn-6 (64)	
17-Hidroxi DPAn-6 (65)	
4,5,17-Trihidroxi DPAn-6 (66)	
7,16,17-Trihidroxi DPAn-6 (67)	
8-Hidroxi DPAn-6 (68)	
14-Hidroxi DPAn-6 (69)	
13,17-Dihidroxi DPAn-6 (70)	
7,14-Dihidroxi DPAn-6 (71)	
8,14-Dihidroxi DPAn-6 (72)	

11-Hidroxi DPAn-6 (73)	
10,17-Dihidroxi DTAn-6 (74)	
16,17-Dihidroxi DTAn-6 (75)	
4,5-Dihidroxi DTAn-6 (76)	
7,17-Dihidroxi DTAn-6 (77)	
7-Hidroxi DTAn-6 (78)	
10-Hidroxi DTAn-6 (79)	
13-Hidroxi DTAn-6 (80)	
11-Hidroxi DTAn-6 (81)	
4,5,17-Trihidroxi DTAn-6 (82)	

7,16,17-Trihidroxi DTAn-6 (83)	
10,17-Dihidroxi DPAn-6 (84)	
10,17-Dihidroxi DPAn-6 (85)	
13,20-Dihidroxi DPAn-3 (86)	
16,17-Dihidroxi DPAn-3 (87)	
7,17-Dihidroxi DPAn-3 (88)	
7-Hidroxi DPAn-3 (89)	
10-Hidroxi DPAn-3 (90)	
13-Hidroxi DPAn-3 (91)	
17-Hidroxi DPAn-3 (92)	

7,16,17-Trihidroxi DPAn-3 (93)	
16-Hidroxi DPAn-3 (94)	
11-Hidroxi DPAn-3 (95)	
17-Hidroxi DPAn-3 (96)	
8,14-Dihidroxi DPAn-3 (97)	
10,11-Epoxi DHA (98)	
13,14-Dihidroxi DHA (99)	
13,14-Epoxi DHA (100)	
19,20-Epoxi DHA (101)	
7,8-Epoxi DHA (102)	
4,5-Epoxi-17-OH DPA (103)	

7,16,17-Trihidroxi DTAn-3 (104)	
16,17-Dihidroxi DTAn-3 (105)	
10,16,17-Trihidroxi DTAn-6 (106)	
16,17-Dihidroxi DTAn-6 (107)	
7,16,17-Dihidroxi DTRAn-6 (108)	
15-epi-lipoxina A4 (109)	
16,17-epoxi DHA (110)	
7,8-epoxi DPA (111)	
10,11 epoxi DPA (112)	
19,20 epoxi DPA (113)	
7-hidroxi DHA (114)	

13,14 epoxi DPA (115)	
6-hidroxi GLA (116)	
10-hidroxi GLA (117)	
7-hidroxi GLA (118)	
12-hidroxi GLA (119)	
9-hidroxi GLA (120)	
13-hidroxi GLA (121)	
6,13 dihidroxi GLA (122)	
6-hidroxi SDA (123)	
10-hidroxi SDA (124)	
7-hidroxi SDA (125)	
12-hidroxi SDA (126)	
9-hidroxi SDA (127)	
13-hidroxi SDA (128)	
15-hidroxi SDA (129)	
16-hidroxi SDA (130)	
6,13-dihidroxi SDA (131)	



Otros compuestos oxilipina que son adecuados para su uso en los métodos y las composiciones desvelados en el presente documento incluyen análogos de los compuestos mostrados en la Tabla 2. Tales compuestos incluyen pero no se limitan a aquellos análogos en los que uno o más dobles enlaces se reemplazan por triples enlaces, aquellos en los que uno o más grupos carboxi se derivatizan para formar ésteres, amidas o sales, aquellos en los que los carbonos que llevan hidroxilo se derivatizan adicionalmente (con, por ejemplo, un grupo alquilo, alquenoilo o alquínilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, un grupo arilo sustituido o no sustituido, un grupo alquilarilo sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado, un átomo halógeno) para formar alcoholes terciarios (o éteres, ésteres u otros derivados de los mismos), aquellos en los que uno o más grupos hidroxilo se derivatizan para formar ésteres o alcoholes protegidos o aquellos que tienen combinaciones de cualquiera de las anteriores modificaciones.

Los compuestos oxilipina adicionales para su uso en los métodos y las composiciones desvelados en el presente documento incluyen los siguientes: docosanoides aislados de ácido docosapentanoico (DPAn-6); derivados monohidroxi, dihidroxi y trihidroxi de DPAn-6; docosanoides aislados de ácido docosapentanoico (DTAn-3); derivados monohidroxi, dihidroxi y trihidroxi de DPAn-3; docosanoides aislados de ácido docosapentanoico (DTAn-6); derivados monohidroxi, dihidroxi y trihidroxi de DTAn-6.

Se desvela adicionalmente en el presente documento métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica (tal como ojos secos), que comprende administrar una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ejemplo, como una solución acuosa como se describe en el presente documento, tal como tópicamente al ojo, por ejemplo, como gotas oculares. En ciertos ejemplos tales, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica comprenden administrar más de 6 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ojo tratado por día, por ejemplo, hasta 550 nanomoles por ojo tratado por día, tal como de 6 a 400 nanomoles, de 6 a 300 nanomoles, de 6 a 250 nanomoles, de 6 a 200 nanomoles, de 6 a 150 nanomoles o de 6 a 100 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina) por ojo tratado por día. En ciertos ejemplos tales, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica comprenden administrar más de 7 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ojo tratado por día, tal como más de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ojo tratado por día, por ejemplo hasta 100, 150, 200, 250, 300, 400 o incluso hasta 550 nanomoles por ojo tratado por día. Por ejemplo, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica desvelados en el presente documento comprenden administrar de 7 a 550 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ojo tratado por día, tal como de 7 a 400 nanomoles, de 7 a 300 nanomoles, de 7 a 250 nanomoles, de 7 a 200 nanomoles, de 7 a 150 nanomoles o de 7 a 100 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ojo tratado por día. En ciertos ejemplos, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica comprenden administrar de 10 a 550 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ojo tratado por día, tal como de 10 a 400 nanomoles, de 10 a 300 nanomoles, de 10 a 250 nanomoles, de 10 a 200 nanomoles, de 10 a 150 nanomoles o de 10 a 100 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ojo tratado por día. En ciertos ejemplos, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica comprenden administrar de 15 a 550 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ojo tratado por día, tal como de 15 a 400 nanomoles, de 15 a 300 nanomoles, de 15 a 250 nanomoles, de 15 a 200 nanomoles, de 15 a 150 nanomoles o de 15 a 100 nanomoles de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ojo tratado por día. En ciertos ejemplos, los métodos para

tratar o prevenir una afección oftálmica comprenden administrar las dosificaciones de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de la invención, tal como un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina) como se expone anteriormente en el transcurso de un día a través de cualquier régimen de dosificación adecuado. Los regímenes de dosificación adecuados pueden incluir dosificación de una vez al día, dosificación de dos veces al día, dosificación de tres veces al día, dosificación de cuatro veces al día y cualquier otro régimen de dosificación adecuado de tal manera que el efecto neto a lo largo del transcurso del día sea administrar las dosificaciones totales por ojo por día como se expone anteriormente. En ciertos ejemplos, los regímenes de dosificación adecuados incluyen dosificación una vez cada dos días, tal como cualquier otro día, o dosificación de una vez cada tres días, tal como cada tercer día, de tal manera que el efecto neto a lo largo del transcurso del día sea administrar al menos las dosificaciones totales por ojo por día como se expone anteriormente.

La presente invención proporciona métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica (tal como ojos secos), que comprende administrar una cantidad eficaz de compuesto 1001, por ejemplo, como una solución acuosa como se describe en el presente documento, tal como tópicamente al ojo, por ejemplo, como gotas oculares. En ciertas realizaciones tales, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica comprenden administrar más de 2 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día, por ejemplo, hasta 175 microgramos por ojo tratado por día, tal como de 2 a 150 microgramos, de 2 a 125 microgramos, de 2 a 100 microgramos, de 2 a 75 microgramos, de 2 a 50 microgramos o de 2 a 25 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día. En ciertas realizaciones tales, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica comprenden administrar más de 2,5 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día, tal como más de 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5 o 20 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día, por ejemplo hasta 25, 50, 75, 100, 125, 150 o hasta 175 microgramos por ojo tratado por día. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica que comprende administrar de 2,5 a 175 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día, tal como de 2,5 a 150 microgramos, de 2,5 a 125 microgramos, de 2,5 a 100 microgramos, de 2,5 a 75 microgramos, de 2,5 a 50 microgramos o de 2,5 a 25 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica que comprende administrar de 3 a 175 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día, tal como de 3 a 150 microgramos, de 3 a 125 microgramos, de 3 a 100 microgramos, de 3 a 75 microgramos, de 3 a 50 microgramos o de 3 a 25 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica que comprende administrar de 4 a 175 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día, tal como de 4 a 150 microgramos, de 4 a 125 microgramos, de 4 a 100 microgramos, de 4 a 75 microgramos, de 4 a 50 microgramos o de 4 a 25 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica que comprende administrar de 5 a 175 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día, tal como de 5 a 150 microgramos, de 5 a 125 microgramos, de 5 a 100 microgramos, de 5 a 75 microgramos, de 5 a 50 microgramos o de 5 a 25 microgramos de compuesto 1001 por ojo tratado por día. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica pueden comprender administrar las dosificaciones de compuesto 1001 como se expone anteriormente durante el transcurso de un día a través de cualquier régimen de dosificación adecuado. Los regímenes de dosificación adecuados pueden incluir dosificación de una vez al día, dosificación de dos veces al día, dosificación de tres veces al día, dosificación de cuatro veces al día y cualquier otro régimen de dosificación adecuado, de tal manera que el efecto neto a lo largo del transcurso del día sea administrar las dosificaciones totales de compuesto 1001 por ojo por día como se expone anteriormente. En ciertos ejemplos, los regímenes de dosificación adecuados incluyen adicionalmente dosificación una vez cada dos días, tal como cualquier otro día, o dosificación de una vez cada tres días, tal como cada tercer día, de tal manera que el efecto neto a lo largo del transcurso del día sea administrar al menos las dosificaciones totales de compuesto 1001 por ojo por día como se expone anteriormente.

Se desvela adicionalmente en el presente documento una preparación farmacéutica adecuada para tratar o prevenir una afección oftálmica (tal como ojos secos) en un paciente humano, que comprende uno o más de los compuestos mostrados anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como una solución acuosa adecuada para la administración tópica al ojo, por ejemplo, como gotas oculares. En ciertos ejemplos, la preparación farmacéutica tiene una concentración por encima de 90 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ejemplo, de 90 micromolar a 7000 micromolar, tal como de 90 micromolar a 5000 micromolar, tal como de 90 a 5000 micromolar, de 90 a 3000 micromolar, de 90 a 2000 micromolar o de 90 a 1000 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina). En ciertos ejemplos, la preparación farmacéutica tiene una concentración de más de 100 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), tal como más de 150 micromolar, más de 200 micromolar, más de 250 micromolar, más de 300 micromolar, más de 350 micromolar, más de 400 micromolar, más de 450 micromolar, más de 500 micromolar, más

de 550 micromolar, más de 600 micromolar, más de 650 micromolar, más de 700 micromolar, más de 750 micromolar o más de 800 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ejemplo hasta 1000 micromolar, hasta 2000 micromolar, hasta 3000 micromolar, hasta 5000 micromolar o incluso hasta 7000 micromolar. Por ejemplo, la preparación farmacéutica puede tener una concentración de 100 micromolar a 7000 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), tal como de 100 a 5000 micromolar, de 100 a 3000 micromolar, de 100 a 2000 micromolar o de 100 a 1000 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina). En ciertos ejemplos, la preparación farmacéutica tiene una concentración de 150 a 7000 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), tal como de 150 a 5000 micromolar, de 150 a 3000 micromolar, de 150 a 2000 micromolar o de 150 a 1000 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina). En ciertos ejemplos, la preparación farmacéutica tiene una concentración de 90 micromolar a 7000 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), tal como de 250 a 5000 micromolar, de 250 a 3000 micromolar, de 250 a 2000 micromolar o de 250 a 1000 micromolar de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina).

La presente invención proporciona una preparación farmacéutica adecuada para tratar o prevenir una afección oftálmica (tal como ojos secos) en un paciente humano, que comprende el compuesto 1001 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como una solución acuosa adecuada para la administración tópica al ojo, por ejemplo, como gotas oculares. En ciertas realizaciones, la preparación farmacéutica tiene una concentración por encima de 30 microgramos/ml ($\mu\text{g/ml}$) de compuesto 1001, por ejemplo de 30 $\mu\text{g/ml}$ a 2000 $\mu\text{g/ml}$, tal como de 30 $\mu\text{g/ml}$ a 2000 $\mu\text{g/ml}$, tal como de 30 $\mu\text{g/ml}$ a 1500 $\mu\text{g/ml}$, de 30 $\mu\text{g/ml}$ a 1000 $\mu\text{g/ml}$, de 30 $\mu\text{g/ml}$ a 750 $\mu\text{g/ml}$, de 30 $\mu\text{g/ml}$ a 500 $\mu\text{g/ml}$, de 30 $\mu\text{g/ml}$ a 400 $\mu\text{g/ml}$ o de 30 $\mu\text{g/ml}$ a 350 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1001. En ciertas realizaciones, la preparación farmacéutica tiene una concentración mayor de 40 microgramos/ml ($\mu\text{g/ml}$) de compuesto 1001, tal como mayor de 50 $\mu\text{g/ml}$, mayor de 60 $\mu\text{g/ml}$, mayor de 70 $\mu\text{g/ml}$, mayor de 75 $\mu\text{g/ml}$, mayor de 100 $\mu\text{g/ml}$, mayor de 125 $\mu\text{g/ml}$, mayor de 150 $\mu\text{g/ml}$, mayor de 175 $\mu\text{g/ml}$, mayor de 200 $\mu\text{g/ml}$, mayor de 225 $\mu\text{g/ml}$ o mayor de 250 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1001, por ejemplo, hasta 350 $\mu\text{g/ml}$, hasta 400 $\mu\text{g/ml}$, hasta 500 $\mu\text{g/ml}$, hasta 750 $\mu\text{g/ml}$, hasta 1000 $\mu\text{g/ml}$, hasta 1500 $\mu\text{g/ml}$ o incluso hasta 2000 $\mu\text{g/ml}$. Por ejemplo, la preparación farmacéutica puede tener una concentración de 40 $\mu\text{g/ml}$ a 2000 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1001, tal como de 40 $\mu\text{g/ml}$ a 1500 $\mu\text{g/ml}$, de 40 $\mu\text{g/ml}$ a 1000 $\mu\text{g/ml}$, de 40 $\mu\text{g/ml}$ a 750 $\mu\text{g/ml}$, de 40 $\mu\text{g/ml}$ a 500 $\mu\text{g/ml}$, de 40 $\mu\text{g/ml}$ a 400 $\mu\text{g/ml}$ o de 40 $\mu\text{g/ml}$ a 350 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1. En ciertas realizaciones, la preparación farmacéutica tiene una concentración de 50 $\mu\text{g/ml}$ a 2000 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1001, tal como de 50 $\mu\text{g/ml}$ a 1500 $\mu\text{g/ml}$, de 50 $\mu\text{g/ml}$ a 1000 $\mu\text{g/ml}$, de 50 $\mu\text{g/ml}$ a 750 $\mu\text{g/ml}$, de 50 $\mu\text{g/ml}$ a 500 $\mu\text{g/ml}$, de 50 $\mu\text{g/ml}$ a 400 $\mu\text{g/ml}$ o de 50 $\mu\text{g/ml}$ a 350 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1. En ciertas realizaciones, la preparación farmacéutica tiene una concentración de 60 $\mu\text{g/ml}$ a 2000 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1001, tal como de 60 $\mu\text{g/ml}$ a 1500 $\mu\text{g/ml}$, de 60 $\mu\text{g/ml}$ a 1000 $\mu\text{g/ml}$, de 60 $\mu\text{g/ml}$ a 750 $\mu\text{g/ml}$, de 60 $\mu\text{g/ml}$ a 500 $\mu\text{g/ml}$, de 60 $\mu\text{g/ml}$ a 400 $\mu\text{g/ml}$ o de 60 $\mu\text{g/ml}$ a 350 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1. En ciertas realizaciones, la preparación farmacéutica tiene una concentración de 75 $\mu\text{g/ml}$ a 2000 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1001, tal como de 75 $\mu\text{g/ml}$ a 1500 $\mu\text{g/ml}$, de 75 $\mu\text{g/ml}$ a 1000 $\mu\text{g/ml}$, de 75 $\mu\text{g/ml}$ a 750 $\mu\text{g/ml}$, de 75 $\mu\text{g/ml}$ a 500 $\mu\text{g/ml}$, de 75 $\mu\text{g/ml}$ a 400 $\mu\text{g/ml}$ o de 75 $\mu\text{g/ml}$ a 350 $\mu\text{g/ml}$ de compuesto 1.

En realizaciones de los métodos para tratar o prevenir una afección oftálmica (tal como ojos secos), que comprenden administrar una cantidad eficaz de uno cualquiera o más de los compuestos descritos anteriormente (por ejemplo, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina), por ejemplo, como una solución acuosa como se describe en el presente documento, tal como tópicamente al ojo, por ejemplo, como gotas oculares, el compuesto 1001 es el compuesto de acuerdo con la presente invención.

Cualquiera de las preparaciones farmacéuticas anteriores (por ejemplo, cualquiera de las preparaciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina (de acuerdo con el compuesto 1001 de la invención) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables), la preparación farmacéutica es una solución acuosa adecuada para la administración tópica al ojo en la que la solución tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 7,4, tal como de 5,5 a 7,0, o de 5,5 a 6,5 o de 5,5 a 6,0. En ciertas de cualquiera de las preparaciones farmacéuticas anteriores (por ejemplo, cualquiera de las preparaciones farmacéuticas descritas anteriormente que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49,

5 un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina (de acuerdo con el compuesto 1001 de la invención) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables), la preparación farmacéutica es una solución acuosa adecuada para la administración tópica al ojo en la que la solución tiene un pH en el intervalo de 5,0 a 7,4, tal como de 5,0 a 7,0, o de 5,0 a 6,5 tal como de 5,0 a 6,0 o de 5,0 a 5,5. En ciertos de los anteriores, la solución comprende adicionalmente uno o más tensioactivos, uno o más demulcentes y/o uno o más emulsionantes, tales como polisorbato 80, tiloxapol plurónico F-147, polivinilpirrolidona (tal como polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio de 360.000, por ejemplo, polivinilpirrolidona K-90, N.º de registro del Chemical Abstracts Service 9003-39-8), aceite mineral o aceite de ricino. La preparación puede estar sustancialmente libre de conservantes.

10 Una preparación farmacéutica como se expone anteriormente (por ejemplo, que tiene una concentración como se expone anteriormente), puede administrarse usando cualquier régimen de dosificación adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección oftálmica. Los regímenes de dosificación para una solución acuosa de gotas oculares incluyen administrar la preparación farmacéutica una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día a un ojo afectado. Los regímenes de dosificación adecuados para una solución acuosa de gotas oculares incluyen dosificación de una vez cada dos días, tal como cada otro día o dosificación de una vez cada tres días, tal como el tercer día a un ojo afectado. Cualquier incidencia particular de la administración de una preparación farmacéutica como se expone anteriormente (por ejemplo, teniendo una concentración como se expone anteriormente), puede comprender administrar una o más gotas de la preparación farmacéutica a un ojo afectado. Cualquier incidencia particular de la administración de una preparación farmacéutica como se expone anteriormente (por ejemplo, teniendo una concentración como se expone anteriormente) puede comprender administrar dos, tres, cuatro o cinco gotas de la preparación farmacéutica a un ojo afectado. La presente invención contempla adicionalmente cualquiera y todas las combinaciones de lo anterior.

25 Los ejemplos de las afecciones oftálmicas que pueden tratarse por la administración de un compuesto o una formulación de la invención incluyen, pero no se limitan a, trastornos retinianos relacionados con el SIDA; degeneración macular relacionada con la edad; queratoconjuntivitis erosiva alcalina; queratitis alérgica; neuropatía óptica isquémica anterior; uveítis anterior (iridociclitis); enfermedad de Behcet; blefaritis; blefaritis seborreica; canaliculitis; cataratas; corioretinopatía serosa central; corioiditis; uveítis crónica; enfermedad de Coat; conjuntivitis (por ejemplo, conjuntivitis infecciosa, conjuntivitis neonatal, conjuntivitis no infecciosa y conjuntivitis alérgica); queratoconjuntivitis inducida por lentes de contacto; eccema de contacto; úlcera de la córnea (por ejemplo, úlcera de Mooren, úlcera de la córnea posterior a artritis reumatoide crónica o enfermedad del colágeno, degeneración marginal de Terrien, úlcera catarral de la córnea, úlcera infecciosa de la córnea) retinopatía del cristalino; ciclitis; edema (por ejemplo, edema macular quístico); dacrioadenitis; dacriocistitis; miopía degenerativa, retinosquisis degenerativa; queratopatía diabética; edema macular diabético; retinopatía diabética; enfermedad de ojos secos (por ejemplo, ojos secos del sistema lagrimal u ojos secos de la córnea); degeneración macular seca relacionada con la edad; endoftalmitis, episcleritis; edema macular exudativo; Distrofia de Fuchs; arteritis de las células gigantes; conjuntivitis papilar gigante; glaucoma (por ejemplo glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma primario de ángulo cerrado, glaucoma secundario de ángulo abierto, glaucoma secundario de ángulo cerrado y glaucoma infantil); fallo de cirugía de glaucoma; enfermedad injerto frente a hospedador del ojo (normalmente una forma de ojos secos); herpes zóster (herpes); retinopatía hipertensa; inflamación después de cirugía de cataratas; síndrome iridocorneano endotelial; iridocititis; iritis; queratitis (por ejemplo, queratitis infecciosa, queratitis no infecciosa y queratitis neuroparalítica); queratoconjuntiva seca; enfermedad inflamatoria queratoconjuntiva; queratoconos; queratopatía; distrofia reticular; distrofia mapa-punto-huella; queratitis necrótica, enfermedades neovasculares que implican la retina, el conducto uveal o la córnea tales como glaucoma neovascular, neovascularización de la córnea (hipoplasia inflamatoria, de trasplante, del desarrollo del iris), neovascularización que resulta después de una vitrectomía y una lensectomía combinadas, neovascularización del nervio óptico y neovascularización debido a la penetración del ojo o de una lesión ocular contusiva; uveítis no infecciosa; herpes ocular; rosácea ocular; infecciones oftálmicas (por ejemplo, herpes corneano, queratitis bacteriana, conjuntivitis bacteriana, queratitis micótica, queratitis acantamébrica, endoftalmitis infecciosa, úlcera corneana infecciosa, inflamación del conjuntivo o de la córnea por estafilococos, estreptococos, enterococos, euterococos, bacilos, *Coinebacterium*, *Chlamydia* y *Neisseria*); penfigoide oftálmico; drusas del disco óptico; neuritis óptica; panuveítis; papiledema; papilitis; *pars planitis*; edema macular persistente, faoanafilaxis, uveítis posterior (corioentinitis); inflamación post-operatoria (por ejemplo, inflamación post-LASIK de la córnea); retinopatía diabética proliferativa; retinopatía proliferativa de células falciformes; vitreorretinopatía proliferativa; oclusión arterial retiniana; desprendimiento de retina; vasculitis retiniana; oclusión de venas retinianas; retinitis pigmentosa; retinopatía de prematuridad; rubeosis del iris; escleritis; síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme mayor); oftalmia simpática; arteritis temporal; retinopatía tóxica; uveítis (por ejemplo, uveítis anterior o uveítis posterior); conjuntivitis vernal; queratomalacia inducida por insuficiencia de Vitamina A; vitreítis; y degeneración macular húmeda relacionada con la edad.

60 Las enfermedades que provocan el ojo seco incluyen el síndrome de Riley-Day, síndrome de Shy-Drager, síndrome de Sjogren, sarcoidosis, amiloidosis, secuelas de radioterapia, lagofthalmía, avitaminosis A, síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide ocular, blefaritis marginal, meibomitis, secuelas de cirugía intraocular, afección por lentes de contacto, epiteliopatía corneana diabética, ojos húmedos debido a operación VDT, enfermedad de injerto frente a hospedador y similares. Los trastornos provocados por las enfermedades infecciosas corneanas incluyen, por ejemplo, epiteliopatía vírica y similares. Los síndromes de agotamiento de las células madre incluyen síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide ocular, quemadura térmica o química, toxicidad farmacológica de idoxuridina (IDU) y

agentes terapéuticos para glaucoma y similares.

Se desvela en el presente documento un método para inhibir COX-2 o TNF en el ojo en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para proteger contra la pérdida de células caliciformes en el ojo en un paciente que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

Los compuestos como se describen en el presente documento pueden inhibir también mediadores inflamatorios en la córnea, tales como TNF, IL-1a, IL-1b, IL-6 e IL-8. En consecuencia, estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades de ojos secos, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía de prematuridad, uveítis y glaucoma.

Los compuestos como se describen en el presente documento pueden inhibir también COX-2 en la córnea. En consecuencia, estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades de ojos secos.

Los compuestos como se describen en el presente documento también pueden escoltar la pérdida de las células caliciformes. En consecuencia, estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades de ojos secos, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía de prematuridad, retinitis pigmentosa y glaucoma. Los compuestos como se describe en el presente documento pueden inducir también aumentos en la producción de lágrimas y la densidad de células epiteliales superficiales, dos puntos de vista relevantes para el tratamiento de ojos secos.

Los compuestos como se describen en el presente documento también pueden reducir la fuga vascular. En consecuencia, estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.

Los compuestos como se describe en el presente documento pueden inhibir también los linfocitos CD11b+. Los modelos animales de ojos secos muestran un aumento en los linfocitos CD11b+ sugiriendo la presencia aumentada de leucocitos en las córneas. En consecuencia, estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de ojos secos disminuyendo la llegada de leucocitos inducida por los ojos secos.

Los compuestos como se describe en el presente documento pueden prevenir también la destrucción del epitelio retiniano pigmentado. En consecuencia, estos compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad, la retinopatía de prematuridad, la retinitis pigmentosa y el glaucoma.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección oftálmica. Por ejemplo, los siguientes agentes o clases de agentes pueden administrarse conjuntamente con un compuesto de la invención: doxociclina; ácido decosahecanoico, inhibidores de la angiogénesis, por ejemplo, inhibidores de VEGF, tales como pegaptanib sódico, bevacizumab, ranibizumab, AV-951, vandetanib, semaxanib, CBO-P11, axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib y TIMP3; anestésicos y agentes analgésicos tales como lidocaína y compuestos relacionados y benzodiazepam y compuestos relacionados; agentes anticáncer tales como 5-fluorouracilo, adriamicina y los compuestos relacionados; agentes anti-inflamatorios tales como fosfato de 6-manosa; agentes anti-fúngicos tales como fluconazol y compuestos relacionados; agentes antivíricos tales como fosfomonoformato trisódico, trifluorotimidina, aciclovir, ganciclovir, DDI, DDC y AZT; agentes que impiden el transporte/la movilidad celular tales como colchicina, vincristina, citochalasin B y los compuestos relacionados; fármacos antiglaucoma tales como beta-bloqueantes: timolol, betaxol, atenalol, etc.; prostaglandinas tales como latanoprost y travoprost, etc.; modificadores de la respuesta inmunológica tales como dipéptido de muramilo y los compuestos relacionados; péptidos y proteínas tales como ciclosporina, insulina, hormonas del crecimiento, factor de crecimiento relacionado con la insulina, factor de crecimiento nervioso (opcionalmente en combinación adicional con ácido decosahecanoico), proteínas de choque térmico y compuestos relacionados; tratamientos de estrógeno; corticosteroides tales como dexametasona, dexametasona 21-fosfato, fluorometolona, medrisona, betametasona, triamcinolona, triamcinolona acetona, triminolona, prednisona, prednisolona, prednisolona 21-fosfato, acetato de prednisolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, prednicarbo, deflazacort, halometasona, tixocortol, prednilideno (21-dietilaminoacetato), prednival, parametasona, prednisolona, metilprednisolona, meprednisona, mazipredona, isoflupredona, acetato de halopredona, halcinonida, formocortal, flurandrenolida, fluprednisolona, acetato de fluprednidina, acetato de fluperolona, fluocortolona, butilo de flucortina, flucinonida, flucinolona, flucinolona acetona, flunisolida, flumetasona, fludrocortisona, fluclozinida, fluorometalona, enoxolona, difluprednato, diflucortolona, diacetato de diflorasona, desoximetasona (desoximetasona), desonida, descinolona, cortivazol, corticosterona, cortisona, cloprednol, clocortolona, clobetasona, clobetasol, cloroprednisona, cafestol, budesonida, beclometasona, amcinonida, alopregnano acetona, alclometasona, 21-acetoxipregnenolona, tralonida, acetato de diflorasona, deacilcortivazol, RU-26988, budesonida y oxetanona de deacilcortivazol. Todos los corticoides anteriormente citados son compuestos conocidos. Puede encontrarse información adicional de los compuestos, por ejemplo, en The Merck Index, treceava edición (2001) y las publicaciones citadas en el mismo. En ciertos ejemplos, el corticosteroide se selecciona de flucinolona acetona, triamcinolona acetona, dexametasona y los compuestos relacionados, o cualquier combinación de los mismos; e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Los ejemplos adicionales de los agentes o las clases de agentes que pueden administrarse conjuntamente con un compuesto de la invención incluyen: DE-104; PF-04217329; PF-03187207; AL 37807; OPC-12759; agentes quimioterapéuticos tales como mitomicina C; análogos estructurales sintéticos de prostaglandinas tales como bimatoprost; agonistas alfa 2 tales como brimonidina; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como dorzolamida HCl; derivados de prostaglandinas y análogos tales como tafluprost y travoprost; antagonistas de NMDA tales como memantina; ácido hialurónico (por ejemplo, hialuronato sódico); corticosteroides tales como etabonato de loteprednol, difluprednato y rimexolona; antibióticos tales como doxiciclina; agentes que aumentan la mucina tales como escabet y rebamipida; lubricantes tales como la combinación de carboximetilcelulosa sódica y glicerina; agonistas del receptor A3 de adenosina tales como CF-101, inmunomoduladores tales como talidomida; antagonistas de TNF α tales como etanercept; inhibidores de la proteína quinasa C-b tales como ruboxistaurina; inmunosupresores tales como sirolimo; inhibidores de PARP tales como AG-014699; agentes trombolíticos neuroprotectores tales como microplasma; hialuronidasa; agentes oxidantes tales como carbamida; análogos de la somatostatina tales como acetato de ocreotida; antagonistas del receptor de angiotensina II tales como cilxetilo de candesartán; fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad tales como leflunomida; AEB071; antagonistas de TNF tales como adalimumab; antagonistas de CD11 tales como efilizumab; inhibidores de la calcineurina tales como LX211; interferones tales como interferón α -2a; y alfa fetoproteínas humanas tales como MM-093.

Además de los agentes anteriores, otros agentes son adecuados para la administración al ojo y sus tejidos circundantes para producir un efecto beneficioso local o sistémico fisiológico o farmacológico. Tales agentes pueden administrarse conjuntamente con un compuesto de la invención. Los ejemplos de tales agentes incluyen neuroprotectores, tales como nimodipina y compuestos relacionados; antibióticos, tales como tetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, oxitetraciclina, cloranfenicol, gentamicina y eritromicina; antibacterianos, tales como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfametizol y suflisoxazol; antiviricos, tales como idoxuridina; otros agentes antibacterianos, tales como nitrofurazona y propionato sódico; antialérgicos, tales como antazolina, metapirilina, clorfeniramina, pirilamina y profenpiridamina; descongestivos, tales como fenilefrina, nafazolina y tetrahidrazolina; mióticos y anti-colinesterasa, tales como pilocarpina, salicilato de eserina, carbacol, fluorofosfato de di-isopropilo, fosfolina yódica y bromuro de demecario; midriáticos, tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina e hidroxianfetamina; simpatomiméticos, tales como epinefrina; y profármacos, tales como aquellos descritos en Design of Prodrugs, editado por Hans Bundgaard, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam, 1985. Puede hacerse referencia a cualquier libro de texto farmacéutico convencional tal como Remington's Pharmaceutical Sciences (Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, Easton, Pa., EE.UU. 1985) para la identidad de otros agentes.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con métodos no químicos adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección oftálmica. Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con tratamiento láser (por ejemplo, fotocoagulación o terapia fotodinámica), cirugía de traslocación macular o con dispositivos (por ejemplo, implante de tartrato de brimonidina).

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección oftálmica, tales como los agentes identificados anteriormente.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para el tratamiento y la prevención de una afección oftálmica o un agente adecuado para la administración al ojo y sus tejidos circundantes para producir un efecto beneficioso local o sistémico fisiológico o farmacológico como se menciona anteriormente; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección oftálmica o un agente adecuado para la administración al ojo y sus tejidos circundantes para producir un efecto beneficioso local o sistémico fisiológico o farmacológico.

Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
- b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección oftálmica, inhibiendo COX-2 o TNF en el ojo, o protegiendo contra la pérdida de células calciformes en el ojo.

El kit puede comprender adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección oftálmica, un agente adecuado para la administración al ojo y sus tejidos circundantes para producir un efecto beneficioso local o sistémico fisiológico o farmacológico o métodos no químicos adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección oftálmica como se menciona anteriormente. En ciertas realizaciones, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o

más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección oftálmica o un agente adecuado para la administración al ojo y sus tejidos circundantes para producir un efecto beneficioso local o sistémico fisiológico o farmacológico como se menciona anteriormente.

5 Se desvela en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección oftálmica o un agente adecuado para la administración al ojo y sus tejidos circundantes para producir un efecto beneficioso local o sistémico fisiológico o farmacológico como se menciona anteriormente; y
- 10 b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección oftálmica, inhibiendo COX-2 o TNF en el ojo, o protegiendo contra la pérdida de células caliciformes en el ojo.

15 Se desvela adicionalmente en el presente documento un producto farmacéutico envasado para transportar colirios que comprenden un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina a un ojo que necesita el tratamiento para una afección oftálmica. En ciertos ejemplos tales, el producto farmacéutico envasado se configura para transportar las gotas oculares en cualquiera de las dosis diarias (por ejemplo, cualquiera de las cantidades molares o en peso) expuestas anteriormente administrando una, dos, tres, cuatro o cinco gotas oculares por ojo, buen una vez, dos veces, tres veces o bien cuatro veces al día, o incluso administrando una vez cada dos días, tal como cada otro día, o una vez cada tres días, tal como cada tercer día. Un experto en la materia reconocerá cómo variar el volumen de la gota (por ejemplo, alterando la tensión superficial y/o la viscosidad de la solución y/o modificando la configuración física de la porción dispensadora de gotas del envase), la concentración de la solución y el régimen de dosificación (por ejemplo el número de gotas y la frecuencia de administración) para proporcionar la dosificación deseada.

En ciertos ejemplos, el producto farmacéutico comprende una solución acuosa (por ejemplo, gotas oculares) envasada en un recipiente sellado de uso único, por ejemplo, cada recipiente comprendiendo al menos 1,5 nanomoles de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina, tal como al menos 2, 3 o 6 nanomoles de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina, en una formulación acuosa adecuada para la administración tópica a un ojo. En ciertos ejemplos tales, cada recipiente comprende de 1,5 nanomoles a 550 nanomoles, tal como de 1,5 a 400 nanomoles o de 1,5 a 100 nanomoles de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina, en una formulación acuosa adecuada para la administración tópica a un ojo. En realizaciones de la invención, el producto farmacéutico envasado comprende una solución (por ejemplo, gotas oculares) envasada en un recipiente sellado de uso único, por ejemplo, cada recipiente comprendiendo al menos 0,5 microgramos de compuesto 1001, tal como al menos 0,7, 1 o 2 microgramos de compuesto 1001 en una formulación acuosa adecuada para la administración tópica a un ojo. En ciertas realizaciones tales, cada recipiente comprende de 0,5 microgramos a 150 microgramos de compuesto 1001, tal como de 0,5 a 100 microgramos, o de 0,5 a 25 microgramos de compuesto 1001 en una formulación acuosa adecuada para la administración tópica a un ojo. En ciertos ejemplos, el producto farmacéutico comprende una solución acuosa (por ejemplo, gotas oculares) envasada en un recipiente sellado de uso único, por ejemplo, cada recipiente comprendiendo una solución con una concentración por encima de 90 micromolar de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina, tal como una concentración por encima de 100, 150, 200 o 250 micromolar de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina, como una formulación acuosa adecuada para la administración tópica a un ojo. En ciertos ejemplos tales, cada recipiente comprende una solución con una concentración de 90 micromolar a 7000 micromolar, tal como de 90 micromolar a 2000 micromolar, o de 90 micromolar a 1000 micromolar de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina, como una formulación acuosa adecuada para la administración tópica a un ojo. En realizaciones de la invención, el producto farmacéutico envasado comprende una solución acuosa (por ejemplo, gotas oculares) envasado en un recipiente sellado de uso único, por ejemplo, cada recipiente comprendiendo una solución con una concentración por encima de 30 µg/ml de compuesto 1001, tal como una concentración por encima de 40, 50, 60 o 75 µg/ml de compuesto 1001, como una formulación acuosa adecuada para la administración tópica a un ojo. En ciertas realizaciones, tales, cada recipiente comprende una solución con una concentración de 30 µg/ml a 2000 µg/ml, tal como de 30 µg/ml a 1000 µg/ml, o de 30 µg/ml a 350 µg/ml de compuesto 1001, como una formulación acuosa adecuada para la administración tópica a un ojo.

En ejemplos adicionales, el producto farmacéutico envasado comprende una solución acuosa libre de conservantes que comprende un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I-IX, un compuesto de fórmula A, un compuesto de una cualquiera de las fórmulas 1-49, un compuesto lipoxina o un compuesto oxilipina (por ejemplo, gotas oculares) envasado en un recipiente adecuado para la administración de dosis múltiple a un ojo que necesita tratamiento para

una afección oftálmica. En ciertos ejemplos tales, el recipiente adecuado para la administración de dosis múltiples de una solución libre de conservantes se diseña de tal manera que la esterilidad de la solución se mantenga entre usos sucesivos. Los dispositivos dispensadores adecuados incluyen aquellos desvelados en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2009/294347.

5 *Función inmune*

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para inhibir la función inmune y/o suprimir una respuesta inmune en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

10 Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o un trastorno autoinmune en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención.

15 En ciertos ejemplos, la enfermedad autoinmune o el trastorno autoinmune son del tipo donde propio sistema inmune del paciente daña uno o más de los tejidos del paciente. En ciertos ejemplos, la enfermedad autoinmune o el trastorno autoinmune pueden activarse por algo dentro del paciente o algo dentro del ambiente del paciente.

20 En ciertos ejemplos, la enfermedad autoinmune o el trastorno autoinmune de la presente invención puede ser uno que sigue una causa iniciante. Por ejemplo, la enfermedad autoinmune o el trastorno autoinmune puede ser uno que se causa por una infección y/o alguna otra causa iniciante. Las causas iniciantes potenciales pueden incluir vejez, infección (tal como infección por parásitos), tratamiento con esteroides, vacunación repetida con alumbre, embarazo y/o cánceres.

25 La enfermedad autoinmune o el trastorno autoinmune pueden ser específica de órgano o no específica de órgano. Los ejemplos de tales enfermedades autoinmunes o trastornos autoinmunes incluyen esclerosis múltiple, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide o artritis juvenil), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y anemia aplásica por lupus eritematoso sistémico (SLE o lupus), dermatomiositis, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, síndrome antifosfolípido, Síndrome de Churg-Strauss, lupus discoide, fibromialgia, Enfermedad de Grave, miastenia gravis, psoriasis, Síndrome de Reiter, fiebre reumática, sarcoidosis, escleroderma, Síndrome de Sjogren, síndrome del hombre rígido, tiroiditis, uveítis, vitiligo, granulomatosis de Wegener, rechazo de injerto y trastornos vasculares.

35 Cuando la enfermedad autoinmune o el trastorno autoinmune es rechazo de injerto, el rechazo de injerto puede ser rechazo de injerto crónico. En ciertos ejemplos en los que se administra un compuesto de la invención para el tratamiento del rechazo de injerto, la administración de un compuesto de la invención modula las respuestas inmunes a los injertos (por ejemplo, aloinjertos o xenoinjertos) donde el rechazo sin tratar daría lugar de otra manera a la pérdida del injerto. De esta manera, un compuesto de la invención puede usarse como remplazamiento para o además del inmunosupresor convencional administrado antes de, durante y/o después del trasplante. En ciertos ejemplos, el rechazo de injerto es en respuesta a trasplantar células naturales o artificiales, células en islote, tejidos (por ejemplo, tejido de la piel natural o artificial), córneas, médula ósea, órganos (por ejemplo riñón, hígado, páncreas, pulmón o corazón), cristalinos o marcapasos.

45 Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de la invención. En ciertos ejemplos, las enfermedades, las secuelas y las afecciones patológicas mediadas por una activación del sistema inmune incluyen, pero no se limitan a, fuga capilar, fallo pulmonar, sepsis, choque endotóxico o secuelas de daño tisular.

50 Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con otros agentes adecuados para modular la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar una enfermedad autoinmune o un trastorno autoinmune o tratar una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune. Por ejemplo, los siguientes agentes inmunosupresores pueden administrarse conjuntamente con un compuesto de la invención: ciclosporina, ciclosporina A, tacrolimo, rapamicina, everolimo, FK-506, ciclofosfamida,

55 azatiopreno, metotrexato, brequinar, leflunomida, mizoribina, ácido micofenólico, mofetilo de micofenolato, 15-desoxiespergualina, triamcinolona acetonida, decadrona, daclizumab, basiliximab, acetato de glatiramero, infliximab, muromonab, octreotida, dipéptidos derivados del ácido muramílico, levamisol, niridazol, oxisurán, flagilo y sirolimo.

60 Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para modular la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o un trastorno inmune o tratar o prevenir una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune, tales como los agentes identificados anteriormente.

65 Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para

modular la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o un trastorno inmune o tratar o prevenir una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune como se menciona anteriormente; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para modular la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o un trastorno inmune o tratar o prevenir una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
- b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para inhibir la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o un trastorno inmune o tratar o prevenir una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para modular la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o un trastorno inmune o tratar o prevenir una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune como se menciona anteriormente. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para la modulación de la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o un trastorno inmune o tratar o prevenir una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune como se menciona anteriormente.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para modular la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o un trastorno inmune o tratar o prevenir una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune como se menciona anteriormente; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para inhibir la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar o prevenir una enfermedad autoinmune o un trastorno inmune o tratar o prevenir una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune.

Afecciones pulmonares

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección pulmonar en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, la afección pulmonar puede seleccionarse de inflamación pulmonar, inflamación de las vías aéreas, asma, bronquitis crónica, bronquiectasia, bronquiectasia relacionada con fibrosis no quística, fibrosis quística, enfermedades eosinofílicas del pulmón (por ejemplo, infección parasítica, neumonías eosinofílicas idiopáticas y vasculitis de Churg-Strauss), aspergilosis broncopulmonar alérgica, inflamación alérgica del tracto respiratorio (por ejemplo, rinitis y sinusitis), bronquilitis, bronquiolitis obliterante, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, granuloma eosinofílico, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis, neumonitis hipersensible, fibrosis pulmonar idiopática, manifestaciones pulmonares de enfermedades del tejido conectivo, lesión pulmonar aguda o coriónica, síndrome de distrés pulmonar idiopático, neumonía, enfisema, trastornos pulmonares o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección pulmonar, tales como las afecciones desveladas en el presente documento. Los agentes ejemplares adecuados para el tratamiento de afecciones pulmonares incluyen corticosteroides (por ejemplo, prednisona, dipropionato de beclometasona, propionato de fluticasona y otros corticosteroides adecuados), beta-agonistas (por ejemplo, albuterol, metaproterolol, pirbuterol, formoterol, terbutalina, isoetarina, levalbuterol, xinafoato de salmeterol y otros beta-agonistas adecuados) y agentes anti-colinérgicos (por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio y otros agentes anti-colinérgicos adecuados).

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección pulmonar; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección pulmonar.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
- b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo una afección pulmonar.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección pulmonar. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección pulmonar.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de una o más formas de dosificación única que comprende cada una un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección pulmonar. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección pulmonar.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección pulmonar; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección pulmonar.

Afecciones gastrointestinales

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección gastrointestinal en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. La afección gastrointestinal también puede seleccionarse de inflamación gastrointestinal, colitis ulcerativa, colitis por *Clostridium difficile*, colitis microscópica o linfocítica, colitis colagenosa, enfermedad de Crohn, síndrome de colon irritable, enteritis infecciosa, diarrea asociada a antibióticos, pólipos en el colon, pólipos familiares, síndrome de poliposis familiar, síndrome de Gardner, *Helicobacter pylori*, enfermedades diarreicas no específicas, cánceres intestinales, proctitis distal, estados inflamatorios asociados a la contracción muscular anormal del colon (por ejemplo, colon espástico y colitis mucosa), enfermedad alérgica del intestino (por ejemplo, enfermedad celíaca), esofagitis o pancreatitis.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección gastrointestinal, tales como las afecciones desveladas en el presente documento. Los agentes ejemplares adecuados para el tratamiento de afecciones gastrointestinales incluyen agentes inmunosupresores (por ejemplo, corticosteroides), antagonistas del receptor de histamina 2 (por ejemplo, cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina), sucralfato, prostaglandinas (por ejemplo, misopostol) e inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol y rabeprazol).

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección gastrointestinal; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección gastrointestinal.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
- b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo una afección gastrointestinal.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección gastrointestinal. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección gastrointestinal.

65

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección gastrointestinal; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección gastrointestinal.

Afecciones reumatológicas

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección reumatológica en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. En ciertos ejemplos, la afección reumatológica puede seleccionarse de enfermedades reumáticas, artritis reumatoide, osteoartritis, afecciones inflamatorias de las articulaciones (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa), espondilitis anquilosante, lupus, artritis psoriásica, mialgias o dolor crónico de la espalda baja.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección reumatológica, tales como las afecciones desveladas en el presente documento. Los agentes ejemplares adecuados para el tratamiento o la prevención de afecciones reumatológicas incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como salicilatos (por ejemplo, aspirina, amoxiciprina, benorilato, salicilato magnésico de colina, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato magnésico, salicilato de salicilo), ácidos arilalcanoicos (por ejemplo, diclofenac, aceclofenac, acemetacina, bromfenac, etodolac, indometacina, nabumetona, sulindac y tolmetina), ácidos 2-arilpropiónicos (por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, cetorolac, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, ácido tiaprofénico y suprofeno), ácidos N-arilnitrógenos (por ejemplo, ácido mefenámico y ácido meclofenámico), derivados pirazolidina (por ejemplo, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona y sflinpirazona), oxicams (por ejemplo, piroxicam, lomoxicam, meloxicam y tenoxicam), inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib y valdecoxib) y sulfonanilidas (por ejemplo, nimesulida), corticosteroides (por ejemplo, prednisona, cortisona, solumedrol e hidrocortisona), fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (por ejemplo, leflunomida, oro oral, sulfasalazina, micofenolato, ciclofosfamida, azatioprina, clorambucilo, reumatex, minociclina, inyecciones de oro, cuprimina y quineprox), medicación para el dolor (por ejemplo, acetaminofeno, codeína, propoxifeno, fentanilo, hidromorfona, morfina, oxidcodona, pentazocina, tramadol e hidrocodona) y modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, etanercept, adalimumab, anakinra, abatacept, efalizumab, infliximab 1, infliximab 2 y natalizumab).

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección reumatológica; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección reumatológica.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
- b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo una afección reumatológica.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección reumatológica. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección reumatológica.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección reumatológica; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo, una afección reumatológica.

Afecciones dermatológicas

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección dermatológica en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. La afección dermatológica puede

seleccionarse de escleroderma, psoriasis, urticaria, vasculitis, dermatitis seborreica, dermatitis pustulosa, eccema, dermatitis, úlceras y erosiones que resultan de traumatismos, quemaduras, trastornos ampulosos o isquemia de la piel o de las membranas mucosas, ictiosis, epidermólisis ampulosa, cicatrices hipertróficas y queloides, cambios cutáneos del envejecimiento intrínseco y del fotoenvejecimiento, formación de ampollas por fricción causadas por la cizalla mecánica de la piel, atrofia cutánea que resulta del uso tópico de corticosteroides, inflamación de las membranas mucosas (por ejemplo, queilitis, labios agrietados, irritación nasal o vulvovaginitis), caspa, quemadura por el sol, hiedra venenosa, dermatitis atópica, acné o rosácea.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección dermatológica, tales como las afecciones desveladas en el presente documento. Los agentes ejemplares adecuados para el tratamiento o la prevención de afecciones dermatológicas incluyen agentes inmunosupresores, tales como inhibidores de la ciclosporina o de la calcineurina (por ejemplo, tacrolimo o pimecrolimo), corticosteroides (por ejemplo, prednisona y dipropionato de betametasona), antihistaminas (por ejemplo, difenhidramina, hidroxizina y ciproheptadina), ácido salicílico, antrolina, calcipotrieno y tazaroteno.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección dermatológica; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección dermatológica.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
- b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo una afección dermatológica.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección dermatológica. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección dermatológica.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección dermatológica; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo, una afección dermatológica.

Afecciones neurológicas

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección neurológica en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, la afección neurológica puede seleccionarse de neurodegeneración o demencia asociadas a la infección por VIH, depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos relacionados con el alcohol, análisis de decisión, trastornos neurológicos degenerativos, demencia, trastornos neurológicos, trastornos neuromusculares, trastornos psiquiátricos, lesión cerebral, traumatismo, inflamación neuronal o esclerosis múltiple.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección neurológica, tales como las afecciones desveladas en el presente documento. Los agentes ejemplares adecuados para el tratamiento o la prevención de afecciones neurológicas incluyen reemplazamiento de hormonas tiroideas, inhibidores de la colinesterasa (por ejemplo, donepezilo y tacrina), fármacos antipsicóticos (por ejemplo, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol, trifloperazina, flupentixol, loxapina, perfenazina, clorpromazina, haloperidol, decanoato de flufenazina y tioridazina), ansiolíticos, tales como benzodiazepinas (por ejemplo, lorazepam, clonazepam, alprazolam y diazepam) y no benzodiazepinas (por ejemplo, buspirona), fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo, rivastigmina y galantamina) o antagonistas del receptor de NMDA (por ejemplo, memantina), antidepresivos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ejemplo, fluoxetina, paroxetina, escitalopram, citalopram y sertralina), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, venlafaxina y duloxetina), antidepresivos noradrenérgicos y serotoninérgicos específicos (por ejemplo, mirtazapina),

inhibidores de la retoma de norepinefrina (por ejemplo, reboxetina), inhibidores de la retoma de norepinefrina y dopamina (por ejemplo, bupropiona), antidepresivos tricíclicos (por ejemplo amitriptilina y desipramina), e inhibidores de la monoamina oxidasa, tales como interferones (por ejemplo, interferón beta-la e interferón beta-1b), acetato de glatiramer, mitoxantrona, natalizumab y corticosteroides (por ejemplo, metilprednisolona o cualquiera de los corticosteroides a los que se hace referencia anteriormente) y fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tales como levodopa, carbidopa, benserazida, tolcapona, entacapona; agonistas de la dopamina, tales como bromocriptina, pergolida, pramipexol, ropinirol, cabergolina, apomorfina y lisurida; inhibidores de MAO-B, tales como selegilina y rasagilina o combinaciones de los mismos.

5
10 Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección neurológica; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección neurológica.

15 Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:
a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
20 b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo una afección neurológica.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección neurológica. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una
25 segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección neurológica.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

30 a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección neurológica; y
b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo, una afección
35 neurológica.

Cáncer

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir cáncer en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, el cáncer puede seleccionarse de
40 cáncer de mama, cáncer de colon, leucemia, linfoma, cáncer de pulmón o cáncer de próstata.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de cáncer, tales como los agentes
45 quimioterapéuticos o las terapias de combinación como se desvelada anteriormente.

Un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con métodos no químicos de tratamiento o prevención del cáncer. Un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con terapia de radiación. Un compuesto de la invención puede administrarse conjuntamente con cirugía, con termoablación, con terapia de
50 ultrasonidos enfocada o con crioterapia.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

55 a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir cáncer.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente quimioterapéutico, como se describe anteriormente. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente
60 quimioterapéutico, como se describe anteriormente.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

65

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente quimioterapéutico; y
 b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir cáncer.

5

Afecciones infecciosas

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección infecciosa en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. La afección infecciosa puede seleccionarse de una infección bacteriana, enfermedades parasíticas, una infección bacteriana gram-negativa, infección por *Salmonella typhimufium*, una infección oral, una infección fúngica o una infección vírica.

10

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir la inflamación asociada a la infección en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención pueden estimular y aumentar la producción de los péptidos anti-microbianos expresados por las células epiteliales humanas (por ejemplo, la proteína de aumento de la permeabilidad bactericida).

15

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para el tratamiento o la prevención de una afección infecciosa, tales como las afecciones desveladas en el presente documento. Los agentes ejemplares adecuados para el tratamiento o la prevención de afecciones infecciosas incluyen aminoglucósidos (por ejemplo, amikacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, estreptomycin, tobramicina y paromomicina), ansamicinas (por ejemplo, geldanamicina y herbimicina), carbacefem (por ejemplo, loracarbef), carbapenemos (por ejemplo, ertapenem, doripenem, imipenem y meropenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefadroxilo, cefazolina, cefalotina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, ceftazidima, cefprozilo, cefuroxima, cefixima, cefdinir, cefditoreno, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefdinir y cefepima), glucopéptidos (por ejemplo, vancomicina), macrólidos (por ejemplo, azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina y espectinomycin), monobactamos (por ejemplo, aztreonam), penicilinas (por ejemplo, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina y ticarcilina), polipéptidos (por ejemplo, bacitracina, colistina y polimixina B), quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, mafenida, prontosilo, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol y trimetoprim), tetraciclina (por ejemplo, demeclociclina, doxiciclina, monociclina, oxitetraciclina y tetraciclina), arsfenammina, cloranfenicol, clindamicina, lincoamicina, etambutol, fosfomicina, ácido fusídico, furazolidona, isoniazida, linezolia, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoina, platensimicina, pirazinamida, quinuprisina, dalfopristina, rifampina y tinidazol.

20

25

30

35

40

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección infecciosa; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección infecciosa.

45

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
 b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo una afección infecciosa.

50

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección infecciosa. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección infecciosa.

55

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección infecciosa; y
 b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para tratar o prevenir una afección como se analiza anteriormente, por ejemplo, una afección infecciosa.

60

65

Afecciones apoptóticas

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para inhibir la apoptosis en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para tratar o prevenir una afección que surge a partir de la apoptosis en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. La afección que surge a partir de la apoptosis puede seleccionarse de daño por infarto coronario, necrosis tisular en la inflamación crónica, trastornos de proliferación del músculo liso (por ejemplo, restenosis que sigue a una angioplastia), estados inflamatorios asociados a constricción del músculo liso arterial (por ejemplo, espasmo coronario, lesión miocárdica inducida por isquemia, espasmo cerebral o isquemia cerebral y trastornos relacionados, tales como ictus), afecciones asociadas a trombosis (por ejemplo, trombosis coronaria, flebitis o flebotrombosis) y enfermedades neurodegenerativas.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la apoptosis; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la apoptosis.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
- b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para inhibir la apoptosis o tratar o prevenir una afección que surge a partir de la apoptosis.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la apoptosis. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para inhibir la apoptosis o para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la apoptosis.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para inhibir la apoptosis o por el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la apoptosis; y
- b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para inhibir la apoptosis o para tratar o prevenir una afección que surge a partir de la apoptosis.

Angiogénesis

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para inhibir la angiogénesis en un paciente que comprende administrar un compuesto de la invención. En ciertos ejemplos, los compuestos de la presente invención limitan la angiogénesis necesaria para la metástasis de tumores sólidos. Ya que la angiogénesis y la neovascularización son etapas esenciales en el crecimiento de tumores sólidos, la inhibición de la angiogénesis es muy útil para prevenir el crecimiento adicional, retrasar o incluso retroceder tumores sólidos. Las neoplasias ejemplares que pueden tratarse con compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, tumores gastrointestinales y gliomas.

En ciertos ejemplos, los trastornos o las enfermedades adicionales que pueden tratarse o prevenirse por la inhibición de la angiogénesis (por ejemplo, administrando un compuesto de la presente invención) incluyen, pero no se limitan a, retinopatía asociada a diabetes, artritis reumatoide, osteoartritis, degeneración macular, glaucoma, formación de queloides, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y psoriasis.

Diferentes compuestos de la invención pueden administrarse conjuntamente con uno o más otros compuestos de la invención. Además, tales combinaciones pueden administrarse conjuntamente con otros agentes terapéuticos, tales como otros agentes adecuados para inhibir la angiogénesis o para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la angiogénesis, tales como inhibidores de la angiogénesis que incluyen, pero no se limitan a, ARNsi, aptámeros, angiostatina, endostatina y bevacizumab.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende: a) una o más formas de dosificación única de un compuesto de la invención; b) una o más formas de dosificación única de un agente adecuado para inhibir la angiogénesis o para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la angiogénesis; y c) instrucciones para la administración del compuesto de la invención y del agente adecuado para inhibir la angiogénesis o para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la angiogénesis.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- 5 a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
 b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica, por ejemplo, para inhibir la angiogénesis o para tratar o prevenir una afección que surge a partir de la angiogénesis.

10 En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un agente adecuado para inhibir la angiogénesis o para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la angiogénesis. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, como una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para inhibir la angiogénesis o para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la angiogénesis.

15 Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- 20 a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente adecuado para inhibir la angiogénesis o para el tratamiento o la prevención de una afección que surge a partir de la angiogénesis; y
 b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica con un compuesto de la invención, por ejemplo, para inhibir la angiogénesis o para tratar o prevenir una afección que surge a partir de la angiogénesis.

25 Cuando se administra solo o como parte de un régimen terapéutico, en ciertos ejemplos, la invención contempla la administración de compuestos de la presente invención para tratar o prevenir una enfermedad, una lesión, un trastorno o una afección primarias particulares. En ciertos ejemplos, la invención contempla la administración de compuestos de la presente invención para tratar o prevenir síntomas secundarios a la enfermedad, la lesión, el trastorno o las afecciones primarias

30 *Conservación de los órganos*

35 Se desvelan adicionalmente en el presente documento métodos para reducir, prevenir o revertir el daño orgánico o para potenciar y/o la supervivencia la conservación orgánica que comprenden administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de órganos antes de la retirada del órgano. Se desvela adicionalmente en el presente documento métodos para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre o potenciar la supervivencia y/o la preservación de las células madre que comprenden administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de células madre antes de la retirada de las células madre. En ciertos ejemplos, el compuesto de la invención se administra al paciente donante del órgano y/o de células madre menos de 24 horas antes de la retirada del órgano, tal como menos de 12, ocho, seis, cuatro o dos horas antes de la retirada del órgano y/o de las células madre. En ciertos ejemplos, el compuesto de la invención se administra al paciente donante de órgano y/o de células madre inmediatamente antes de la retirada del órgano y/o de las células madre (por ejemplo, menos de una hora antes de la retirada del órgano y/o de las células madre, tal como menos de 30, 15 o 10 minutos antes de la retirada del órgano y/o las células madre). En ciertos ejemplos, el paciente donante del órgano y/o de células madre es un humano.

45 En ciertos ejemplos, el paciente donante del órgano y/o de células madre se caracteriza por muerte cerebral. En ciertos ejemplos, "muerte cerebral" se define como el cese total de la función cerebral, incluyendo la función del tronco cerebral, por ejemplo, en la que no hay flujo de oxígeno o de sangre al cerebro, o en la que el cerebro ya no funciona de ninguna manera y nunca funcionará de nuevo.

50 En ciertos ejemplos, el paciente donante del órgano y/o de células madre no se diagnostica teniendo una enfermedad física crónica, transmisible o infecciosa, por ejemplo, para la que una intervención farmacológica es o habría sido adecuada. En ciertos ejemplos, el paciente donante del órgano y/o de células madre no está actualmente y/o no ha sido diagnosticado con diabetes, cáncer, presión sanguínea alta, enfermedad renal o enfermedad cardiovascular, por ejemplo aterosclerosis o enfermedad cardíaca.

55 En ciertos ejemplos, el método para reducir, prevenir o revertir el daño orgánico o potenciar la conservación y/o la supervivencia del órgano comprende administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de órganos antes de la retirada del órgano que comprende adicionalmente la etapa de retirar el órgano del paciente donante de órganos. En ciertos ejemplos tales, el órgano se selecciona de uno o más de un riñón, un hígado o un lóbulo de un hígado, un pulmón o una parte de un pulmón, una porción del páncreas, una porción de intestino, un corazón, una córnea o un tejido (por ejemplo, de la piel, de la sangre, de la médula ósea, de las células madre sanguíneas o de la sangre del cordón umbilical).

65 En ciertos ejemplos, el método para reducir o prevenir el daño de las células madre o potenciar la supervivencia y/o la conservación de las células madre comprende administrar un compuesto de la invención a un paciente donante

de células madre antes de la retirada de las células madre que comprende adicionalmente la etapa de retirar las células madre del paciente donante de células madre.

5 En ciertos ejemplos, el paciente donante del órgano y/o de células madre es cualquier paciente donante del órgano y/o de células madre. En ciertos ejemplos, el paciente donante del órgano y/o de células madre es un animal no humano. Por ejemplo, el paciente donante del órgano y/o de células madre puede ser un cerdo o un primate, tal como un animal genéticamente alterado. En ciertos ejemplos tales, el paciente donante del órgano y/o de células madre es un animal que se ha modificado genéticamente de tal manera que las proteínas en la superficie de los órganos y/o de las células del animal se reconocen como compatibles por un sistema inmune humano. Por ejemplo, 10 el paciente donante del órgano y/o de células madre puede ser un animal que se ha modificado genéticamente de tal manera que las proteínas en la superficie de los órganos y/o de las células del animal se reconocen como humanas por el sistema inmune humano, de tal manera que los órganos y/o las células no se atacan cuando se trasplantan. En ciertos ejemplos, el paciente donante de órganos es un cerdo.

15 Se desvela adicionalmente en el presente documento métodos para reducir, prevenir o revertir el daño orgánico o potenciar la conservación y/o la supervivencia orgánica que comprende administrar un compuesto de la invención a un receptor del órgano antes del trasplante de órganos.

En ciertos ejemplos, el método para reducir, prevenir o revertir el daño orgánico o potenciar la conservación y/o la supervivencia orgánica que comprende administrar un compuesto de la invención a un receptor del órgano antes del trasplante de órganos comprende adicionalmente la etapa de retirar uno o más órganos del receptor de órganos. En ciertos ejemplos tales, el compuesto de la invención se administra al receptor orgánico en cualquier punto durante el proceso de retirada de órganos. En ciertos ejemplos tales, la etapa de retirar el uno o más órganos del receptor de órganos se da antes de administrar un compuesto de la invención al receptor de órganos. En ciertos ejemplos, la etapa de retirar el uno o más órganos del receptor de órganos se da simultáneamente a la administración de un compuesto de la invención al receptor de órganos. En ciertos ejemplos, la etapa de retirar el uno o más órganos del receptor de órganos se da posteriormente a la administración de un compuesto de la invención al receptor de órganos.

20 En ciertos ejemplos, el método para reducir, prevenir o revertir el daño orgánico o potenciar la conservación y/o la supervivencia orgánica que comprende administrar un compuesto de la invención a un receptor del órgano antes del trasplante de órganos comprende adicionalmente la etapa de trasplantar uno o más órganos en el receptor de órganos.

25 Se desvelan adicionalmente en el presente documento métodos para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre o potenciar la conservación y/o la supervivencia de las células madre que comprenden administrar un compuesto de la invención a un receptor de células madre antes del trasplante de células madre.

30 En ciertos ejemplos, el método para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre o potenciar la conservación y/o la supervivencia de las células madre que comprenden administrar un compuesto de la invención a un receptor de células madre antes del trasplante de células madre comprende adicionalmente la etapa de trasplantar células madre en el receptor de células madre.

35 Se desvelan adicionalmente en el presente documento métodos para reducir, prevenir o revertir el daño orgánico o potenciar la conservación y/o la supervivencia orgánica que comprende poner en contacto el órgano con un compuesto de la invención.

40 En ciertos ejemplos, el órgano se pone en contacto *ex vivo* con un compuesto de la invención. En ciertos ejemplos, el órgano se pone en contacto con un compuesto de la invención de manera distinta a directamente a través del suministro de sangre del órgano (por ejemplo, el órgano se pone en contacto con un compuesto de la invención fuera de su sistema circulatorio). En ciertos ejemplos, el órgano se pone en contacto con un compuesto de la invención mientras que el órgano está todavía en el cuerpo de un sujeto, durante la retirada del órgano del cuerpo de un sujeto, después de que el órgano se retire del cuerpo de un sujeto, mientras el órgano se está trasplantando a un receptor, inmediatamente después de que el órgano se trasplante a un receptor o cualquier combinación de los mismos.

45 Se desvelan adicionalmente en el presente documento métodos para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre o potenciar la conservación y/o la supervivencia de las células madre que comprenden poner en contacto las células madre con un compuesto de la invención.

50 En ciertos ejemplos, las células madre se ponen en contacto con un compuesto de la invención *ex vivo* (por ejemplo, durante un periodo de cultivo y/o manipulación *ex vivo*, por ejemplo cultivo y/o manipulación *ex vivo* para la expansión y/o la diferenciación celular, durante el proceso de crioconservación de las células madre, durante el proceso de descongelación de células crioconservadas, o cualquier combinación de los mismos). En ciertos ejemplos tales, el compuesto de la invención está presente como un componente de un medio de cultivo adecuado (por ejemplo, cualquier medio de cultivo adecuado para el cultivo y/o la manipulación *ex vivo*, la crioconservación de células madre o la descongelación de células madre crioconservadas).

En ciertos ejemplos, las células madre se ponen en contacto con un compuesto de la invención mientras que las células madre están todavía en el cuerpo de un sujeto, durante la retirada de las células madre del cuerpo de un sujeto, después de que las células madre se retiren del cuerpo de un sujeto, durante el proceso del cultivo y/o la manipulación *ex vivo* (por ejemplo, para expansión y/o diferenciación), durante el proceso de crioconservación de las células madre, durante el proceso de descongelación de células crioconservadas, mientras que las células madre se están trasplantando a un receptor, inmediatamente después de que las células madre se trasplanten a un receptor o cualquier combinación de los mismos.

Se desvelan adicionalmente en el presente documento métodos para reducir, prevenir o revertir el daño orgánico o potenciar la conservación y/o la supervivencia orgánica que comprende poner en contacto el órgano con una solución de conservación en el que la solución de conservación comprende un compuesto de la invención.

En ciertos ejemplos, la solución de conservación comprende un compuesto de la invención en una cantidad suficiente para reducir, prevenir o revertir el daño orgánico o potenciar la conservación y/o la supervivencia del órgano. En ciertos ejemplos, la solución de conservación comprende un compuesto de la invención a una concentración de 1 nM a 1 M, por ejemplo, de 1 μ M a 1 mM. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende adicionalmente potasio, sodio, magnesio, calcio, fosfato, sulfato, glucosa, citrato, manitol, histidina, triptófano, ácido alfa-cetoglutarico, lactobionato, rafinosa, adenosina, alopurinol, glutatión, glutamato, insulina, dexametasona, hidroxietilalmidón, bactrim, trehalosa, gluconato o combinaciones de los mismos. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende sodio, potasio, magnesio o combinaciones de los mismos. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos está libre o sustancialmente libre de células, factores de coagulación, ácidos nucleicos tales como ADN y/o proteínas plasmáticas. En ciertos ejemplos, la solución de conservación es estéril. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende una solución acuosa. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende un perfluorocarburo, tal como un perfluoro hidrocarburo o una perfluoroalquilamina. Los perfluorocarburos ejemplares se describen en *Transplantation*, 74(12), 1804-1809, 27 de diciembre, 2002 y *Am. Assoc. of Nurse Anesthetists Journal*, 74(3): 205-211, junio de 2007.

Cuando el método de la presente invención comprende reducir, prevenir o revertir el daño orgánico o potenciar la conservación y/o la supervivencia orgánica que comprende poner en contacto el órgano con una solución de conservación en el que la solución de conservación comprende un compuesto de la invención, la solución de conservación puede ser cualquier solución de conservación conocida en la técnica. Los ejemplos de tales soluciones de conservación incluyen, pero no se limita a, solución de la Universidad de Wisconsin, solución de Krebs-Henseleit, solución Celsior, solución del Hospital de St. Thomas 2, solución Ringer-lactato, solución Collins, solución Euro-Collins, solución Stanford, solución de citrato Ross-Marshall, solución de sacarosa tamponada con fosfato, solución Kyoto ET o solución Bretschneider histidina triptófano (HTK).

El órgano puede ponerse en contacto con (o administrarse) la solución de conservación que comprende el compuesto de la invención en cualquier punto durante el proceso de trasplante. Por ejemplo, la solución de conservación que comprende un compuesto de la invención puede administrarse lavando el órgano, perfundiendo continuamente el órgano a través de los vasos sanguíneos del órgano mientras el órgano todavía está en el cuerpo de un sujeto, durante la retirada del órgano del cuerpo de un sujeto, después de que el órgano se retire del cuerpo de un sujeto, mientras el órgano se está trasplantando a un receptor, inmediatamente después de que el órgano se trasplante a un receptor, o cualquier combinación de los mismos. En ciertos ejemplos, la solución de conservación del órgano que comprende el compuesto de la invención se administra directamente al suministro sanguíneo del órgano mientras el órgano se perfunde con sangre mediante un sistema cardiovascular, que puede estar dentro del cuerpo del donante de órganos o del receptor de órganos.

El órgano puede ser cualquier órgano adecuado para el trasplante, tal como un riñón, un hígado o un lóbulo de un hígado, un corazón, un pulmón o una parte de un pulmón, piel, un intestino o una porción de un intestino, córnea, páncreas o una porción del páncreas, tejido (por ejemplo, sangre, médula ósea, células madre sanguíneas o sangre de cordón umbilical) o cualquier combinación de los mismos.

En ciertos ejemplos de los métodos desvelados en el presente documento, la célula madre se selecciona de células madre adultas o células madre embrionarias. Las células madre ejemplares incluyen, pero no se limitan a, células madre totipotentes, células madre pluripotentes, células madre multipotentes, células madre unipotentes, células madre hematopoyéticas, células madre derivadas de tejido adiposo, células madre endoteliales, células madre musculares, células del estroma de la médula ósea (por ejemplo, células madre del mesénquima), células madre neurales, células madre de la piel y células madre foliculares. Las células madre embrionarias incluyen células madre embrionarias producidas usando transferencia nuclear de células somáticas, así como células madre embrionarias derivadas de la masa celular interna de embriones producidos por fertilización. Las células madre adecuadas también incluyen células madre pluripotentes inducidas, independientemente de si las células madre pluripotentes inducidas se producen usando sectores integrantes o no integrantes para expresar uno o más factores de reprogramación y/o si las células madre pluripotentes inducidas se producen usando moléculas pequeñas que imitan los efectos de sobreexpresar uno o más factores de reprogramación.

En ciertos ejemplos, los compuestos de la presente invención reducen, previenen o revierten el daño de órganos o potencian la preservación de órganos protegiendo el órgano contra la lesión por reperfusión.

5 En ciertos ejemplos, los compuestos de la presente invención reducen, previenen o revierten el daño de órganos, reducen o previenen el daño y/o la muerte de células madre, potencian la conservación de órganos o potencia la conservación y/o la supervivencia de las células madre disminuyendo o protegiendo contra la apoptosis.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para promover la supervivencia de un receptor de trasplante de órgano, que comprende:

10 administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de órganos antes de la retirada del órgano;
 administrar un compuesto de la invención a un receptor del órgano antes del trasplante del órgano,
 poner en contacto el órgano *ex vivo* con un compuesto de la invención;
 poner en contacto el órgano *ex vivo* con una solución de conservación en la que la solución de conservación
 15 comprende un compuesto de la invención;
 o cualquier combinación de los mismos.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para promover la supervivencia de un receptor de trasplante de células madre, que comprende

20 administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de células madre antes de la retirada de las células madre;
 administrar un compuesto de la invención a un receptor de células madre antes del trasplante de las células madre,
 poner en contacto las células madre *ex vivo* (por ejemplo, en un medio de cultivo adecuado) con un compuesto de la invención;
 o cualquier combinación de los mismos.

25

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para facilitar un procedimiento de trasplante de órgano y/o potenciar el éxito de un procedimiento de trasplante de órgano, que comprende:

30 administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de órganos antes de la retirada del órgano;
 administrar un compuesto de la invención a un receptor del órgano antes del trasplante del órgano,
 poner en contacto el órgano *ex vivo* con un compuesto de la invención;
 poner en contacto el órgano *ex vivo* con una solución de conservación en la que la solución de conservación
 comprende un compuesto de la invención;
 o cualquier combinación de los mismos.

35

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para facilitar un procedimiento de trasplante de células madre y/o potenciar el éxito de un procedimiento de trasplante de células madre, que comprende

40 administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de células madre antes de la retirada de las células madre;
 administrar un compuesto de la invención a un receptor de células madre antes del trasplante de las células madre,
 poner en contacto las células madre *ex vivo* (por ejemplo, *in vitro* en un medio de cultivo adecuado, tal como durante el proceso de criopreservación y/o de desecación de células madre criopreservadas o durante el cultivo y/o la manipulación *ex vivo*) con un compuesto de la invención;
 o cualquier combinación de los mismos.

45

El éxito de un procedimiento de trasplante de órgano y/o de células madre puede evaluarse, por ejemplo, mediante la reducción de los efectos secundarios y/o los síntomas asociados al procedimiento de trasplante, mediante una reducción del tiempo de hospitalización después del procedimiento de trasplante de órgano y/o de células madre, mediante una reducción del tiempo entre el trasplante de órgano y/o de células madre y la continuación de las funciones y los procesos corporales normales (por ejemplo, cese de la necesidad de diálisis, respiración artificial, el uso de una máquina de baipás cardiopulmonar u otros dispositivos protésicos, tales como corazones artificiales, etc.) o mediante una esperanza de vida aumentada después del trasplante de órgano y/o de células madre. El éxito de un procedimiento de trasplante de órgano puede evaluarse, por ejemplo, como viabilidad y/o longevidad funcional potenciadas del órgano después del trasplante en comparación con un órgano sin tratar (por ejemplo, como puede medirse mediante una necesidad retrasada de posterior trasplante y/u otra intervención o intervenciones terapéuticas). La presencia de cualquiera de los anteriores puede verse como una potenciación del éxito de un procedimiento de trasplante de órgano y/o de células madre.

50

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para prolongar la viabilidad de un órgano *ex vivo*, que comprende:

60 administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de órganos antes de la retirada del órgano;
 poner en contacto el órgano *ex vivo* con un compuesto de la invención;
 poner en contacto el órgano *ex vivo* con una solución de conservación en la que la solución de conservación
 comprende un compuesto de la invención;
 o cualquier combinación de los mismos.

65

Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para prolongar la viabilidad de células madre *ex vivo*, que comprende

administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de células madre antes de la retirada de las células madre;

5 poner en contacto las células madre *ex vivo* (por ejemplo, *in vitro* en un medio de cultivo adecuado, tal como durante el proceso de criopreservación y/o de desecación de células madre criopreservadas o durante el cultivo y/o la manipulación *ex vivo*, tal como para la expansión y/o la diferenciación de las células madre) con un compuesto de la invención;

o cualquier combinación de los mismos.

10 Se desvela adicionalmente en el presente documento un método para potenciar el éxito de la criopreservación y/o la descongelación de las células madre criopreservadas, que comprende una o más etapas de administrar un compuesto de la invención a un paciente donante de células madre antes de la retirada de las células madre; y

15 poner en contacto las células madre *ex vivo* (por ejemplo, *in vitro* en un medio de cultivo adecuado, tal como durante el proceso de criopreservación de las células madre y/o de desecación de células madre criopreservadas) con un compuesto de la invención.

20 El cuerpo de un paciente, en global, normalmente solo puede tolerar niveles mucho menores de quimio-, bio- y terapia de radiación que muchos órganos particulares. Como tal, la viabilidad del órgano *ex vivo* prolongada y confiable proporcionaría beneficios fuera del contexto del trasplante de órganos, incluyendo proporcionar oportunidades para la terapia *ex vivo*. En consecuencia, los métodos objeto pueden usarse para permitir que un órgano se retire del cuerpo y se trate en aislamiento, reduciendo el riesgo de daño a otras partes del cuerpo.

25 Se desvela adicionalmente en el presente documento un órgano infundido con un compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, el órgano está *ex vivo*. Por ejemplo, la presente invención proporciona un órgano *ex vivo* infundido con un compuesto de la invención. En ciertos ejemplos, el órgano comprende una concentración de más de 1 nM de un compuesto de la invención, tal como 1 nM a 1 M, 1 mM a 1 M o 10 mM a 1 M. En ciertas realizaciones, un lumen de un órgano comprende un fluido que tiene una concentración de más de 1 nM de un compuesto de la invención, tal como 1 nM a 1 M, 1 mM a 1 M o 10 mM a 1 M.

35 Se desvela adicionalmente en el presente documento un órgano en contacto con, y con preferencia parcial o completamente sumergido en, una solución de conservación de órganos, en el que la solución de conservación de órganos comprende un compuesto de la invención. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende adicionalmente potasio, sodio, magnesio, calcio, fosfato, sulfato, glucosa, citrato, manitol, histidina, triptófano, ácido alfa-cetoglutarico, lactobionato, rafinosa, adenosina, alopurinol, glutatión, glutamato, insulina, dexametasona, hidroxietilalmidón, bactrim, trehalosa, gluconato o combinaciones de los mismos. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende sodio, potasio, magnesio o combinaciones de los mismos. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos está libre o sustancialmente libre de células, factores de coagulación, ADN y/o proteínas plasmáticas. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos es estéril. En ciertos ejemplos, la solución de conservación comprende un compuesto de la invención a una concentración mayor de 1 nM, tal como mayor de 10 nM, 100 nM, 1 mM, 10 mM o 100 mM. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende una solución acuosa. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende un perfluorocarburo.

45 Se desvela adicionalmente en el presente documento una solución de conservación de órganos que comprende un compuesto de la invención. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende adicionalmente potasio, sodio, magnesio, calcio, fosfato, sulfato, glucosa, citrato, manitol, histidina, triptófano, ácido alfa-cetoglutarico, lactobionato, rafinosa, adenosina, alopurinol, glutatión, glutamato, insulina, dexametasona, hidroxietilalmidón, bactrim, trehalosa, gluconato o combinaciones de los mismos. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende sodio, potasio, magnesio o combinaciones de los mismos. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos está libre o sustancialmente libre de células, factores de coagulación, ADN o proteínas plasmáticas. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos es estéril. En ciertos ejemplos, la solución de conservación comprende un compuesto de la invención a una concentración mayor de 1 nM, tal como mayor de 10 nM, 100 nM, 1 mM, 10 mM o 100 mM. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende una solución acuosa. En ciertos ejemplos, la solución de conservación de órganos comprende un perfluorocarburo.

60 Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y

b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica a un paciente donante de órganos antes de la retirada del órgano para reducir, prevenir o revertir el daño del órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia del órgano, y/o instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica a un paciente donante de células madre antes de la retirada de las células madre para reducir o prevenir el daño y/o la muerte

de las células madre potenciando la conservación y/o la supervivencia de las células madre.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- 5 a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
b) instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica a un receptor de órganos antes del trasplante del órgano para reducir, prevenir o revertir el daño del órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia del órgano, y/o instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica a un receptor
10 de células madre antes del trasplante de las células madre para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre potenciando la conservación y/o la supervivencia de las células madre.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- 15 a) una formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención; y
b) instrucciones para poner en contacto un órgano con las formulaciones para reducir, prevenir o revertir el daño del órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia del órgano, y/o instrucciones para poner en contacto
20 las células madre con la formulación farmacéutica para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre potenciando la conservación y/o la supervivencia de las células madre.

En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente instrucciones para la administración de la formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la invención conjuntamente con un segundo agente terapéutico, tal como aquellos mencionados anteriormente. En ciertos
25 ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un segundo agente terapéutico, tal como aquellos mencionados anteriormente. En ciertos ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un segundo agente terapéutico adecuado para reducir, prevenir o revertir el daño del órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia del órgano. En ciertos
30 ejemplos, el kit comprende adicionalmente una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un segundo agente terapéutico adecuado para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre potenciando la conservación y/o la supervivencia de las células madre.

Se desvela adicionalmente en el presente documento un kit que comprende:

- 35 a) una primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un agente terapéutico adecuado para modular la función inmune, suprimir la respuesta inmune, tratar una enfermedad autoinmune o un trastorno inmune o tratar una enfermedad, una secuela o una afección patológica mediada por una activación del sistema inmune, tales como aquellos mencionados anteriormente, o un agente
40 adecuado para reducir, prevenir o revertir el daño del órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia del órgano, o un agente adecuado para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre potenciando la conservación y/o la supervivencia de las células madre; y
b) instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) y una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación
45 única) que comprende un compuesto de la invención para reducir, prevenir o revertir el daño del órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia del órgano, y/o instrucciones para la administración de la primera formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) y una segunda formulación farmacéutica (por ejemplo, una o más formas de dosificación única) que comprende un compuesto de la
50 invención para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre potenciando la conservación y/o la supervivencia de las células madre.

En ciertos ejemplos, la divulgación se refiere a un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, fabricando una formulación de un compuesto de la invención, o un kit como se describe en el presente documento, y comercializarlo a proveedores de la salud, los beneficios de usar la formulación o el kit para reducir, prevenir o
55 revertir el daño de un órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia de un órgano, o para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre potenciando la conservación y/o la supervivencia de las células madre.

En ciertos ejemplos, la divulgación se refiere a un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, proporcionando una red de distribución para vender una formulación de un compuesto de la invención, o un kit como se describe en el presente documento, y proporcionando material de instrucciones a los pacientes o a los médicos para su uso la formulación o el kit para reducir, prevenir o revertir el daño de un órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia de un órgano, o para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre potenciando
60 la conservación y/o la supervivencia de las células madre.

65

En ciertos ejemplos, la divulgación se refiere a un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, determinando una formulación y una dosificación apropiadas de un compuesto de la invención para reducir, prevenir o revertir el daño de un órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia de un órgano, o para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre potenciando la conservación y/o la supervivencia de las células madre, llevando a cabo un perfil terapéutico de formulaciones identificadas para la eficiencia y la toxicidad en animales, y proporcionar una red de distribución para vender una preparación identificada teniendo un perfil terapéutico aceptable.

En ciertos ejemplos, la divulgación se refiere a un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, determinando una formulación y una dosificación apropiadas de un compuesto de la invención para reducir, prevenir o revertir el daño de un órgano o potenciar la conservación y/o la supervivencia de un órgano, o para reducir o prevenir el daño y/o la muerte de las células madre potenciando la conservación y/o la supervivencia de las células madre, y concediendo licencias, a un tercero, de los derechos para el desarrollo adicional y la venta de la formulación.

Definiciones

“Angiogénesis” se define como cualquier potenciamiento de un lecho vascular existente o la formación de nueva vasculatura que beneficia la perfusión tisular. Esto incluye la formación de nuevos vasos por el brotado de las células endoteliales a partir de vasos sanguíneos existentes o la remodelación de los vasos existentes para alterar el tamaño, la madurez, la dirección o las propiedades del flujo para mejorar la perfusión sanguínea del tejido.

Como se usa en el presente documento, el término “corticosteroide” se refiere a cualquiera de las hormonas corticosteroides adrenales aisladas de la corteza adrenal o producidas sintéticamente, y los derivados de las mismas que se usan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como se describe en el presente documento. Los corticosteroides incluyen aquellos que son de origen natural, de origen sintético o semi-sintético, y tales compuestos se caracterizan por la presencia de un núcleo esteroideo de cuatro anillos fusionados, por ejemplo, como se encuentra en las estructuras del colesterol, del dihidrocolesterol, del estigmasterol y del lanosterol.

El término “LASIK” como se usa en el presente documento, es un acrónimo en inglés de Queratomielosis Láser *in Situ*. Esto es un tipo de cirugía refractiva en la que la córnea se cambia de forma para cambiar su poder óptico. Específicamente, un disco de la córnea se eleva como una solapa, después se usa un láser de excímero para darle forma a la capa media del tejido corneano, produciendo un aplanamiento quirúrgico. La cirugía LASIK puede usarse para corregir la miopía, la hipermetropía y el astigmatismo.

Como se usa en el presente documento, “agente inmunosupresor” se refiere a agentes que suprimen la capacidad del cuerpo para provocar una respuesta inmunológica a la presencia de un antígeno/alérgeno. Por ejemplo, la capacidad de combatir una enfermedad o rechazar un órgano trasplantado. Otro término para estos agentes es agentes anti-rechazo. No solamente se usan para tratar el rechazo de órganos después de un trasplante, sino en otras muchas enfermedades de etiología inmunológica tales como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, el lupus, la esclerosis múltiple, la psoriasis y otras enfermedades y trastornos como se describe en el presente documento.

El término “injerto”, como se usa en el presente documento, se refiere a una parte del cuerpo, un órgano, tejido o células. Los injertos pueden comprender todo o partes de uno o más órganos tales como el hígado, el riñón, el corazón o el pulmón; partes corporales tales como huesos o la matriz esquelética; tejido tal como piel, intestinos, glándulas endocrinas; o células madre progenitoras de diversos tipos.

El término “acilo” se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbílC(O)-, preferentemente alquilC(O)-.

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

El término “aciloxi” se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbílC(O)O-, preferentemente alquilC(O)O-.

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

El término “alcoxialquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede representarse por la fórmula general alquil-O-alquilo.

El término “alquenilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace y se entiende que incluye tanto “alquenilos no sustituidos” como “alquenilos sustituidos”, los últimos de los cuales se refieren a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno en uno más carbonos del grupo alquenilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no están incluidos en uno o más dobles enlaces. Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados

para los grupos alquilo, como se analiza a continuación, excepto donde la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenoilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

5 El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena recta, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo alquil-sustituidos y grupos alquilo cicloalquil-sustituidos. En realizaciones preferidas, un alquilo de cadena recta o de cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadenas rectas, C₃-C₃₀ para cadenas ramificadas) y más preferentemente 20 o menos. Igualmente, los cicloalquilos preferidos tienen 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo y más preferentemente tienen 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo.

Además, el término "alquilo" (o "alquilo inferior") como se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones pretende incluir tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno en uno más carbonos del esqueleto hidrocarburo. Tales sustituyentes, si no se especifica de otra manera, pueden incluir, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcocarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcóxido, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Se entenderá por aquellos expertos en la materia que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburos pueden sustituirse por sí mismos, si es apropiado. Por ejemplo, los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluyendo fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluyendo sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato) y grupos sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos (incluyendo cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), -CF₃, -CN y similares. Los alquilos sustituidos ejemplares se describen a continuación. Los cicloalquilos pueden sustituirse adicionalmente con alquilos, alquenoilos, alcóxidos, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con carbonilo, -CF₃, -CN y similares.

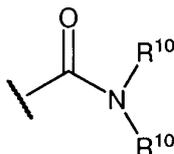
El término "C_{x-y}" cuando se usa junto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenoilo, alquinilo o alcóxi se entiende que incluye grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, la frase "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o no sustituidos, incluyendo grupos alquilo de cadena recta y alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y átomos de carbono en la cadena, incluyendo grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. Alquilo C₀ indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Las frases "alquenoilo C_{2-y}" y "alquinilo C_{2-y}" se refieren a grupos alifáticos no saturados sustituidos o no sustituidos análogos en longitud y la posible sustitución de los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o un triple enlace respectivamente.

El término "alquilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

El término "alquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede representarse por la fórmula general alquilS-

El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace y pretende incluir tanto "alquinilos no sustituidos" como "alquinilos sustituidos", los últimos de los cuales se refieren a restos alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno o uno o más carbonos del grupo alquinilo. Tales sustituyentes pueden aparecer en uno o más átomos de carbono que se incluyen o no se incluyen en uno o más triples enlaces. Además, tales sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para los grupos alquilo, como se analiza anteriormente, excepto donde la estabilidad es prohibitiva. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquinilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

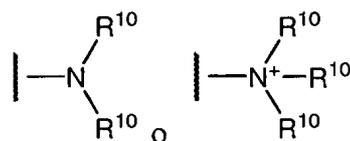
El término "amida", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo



55 en el que cada R¹⁰ representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos R¹⁰ se toman junto con el átomo de N al que se unen completando un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Los términos "amina" y "amino" se reconocen en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas como sustituidas y las sales de las mismas, por ejemplo, un resto que puede representarse por

60



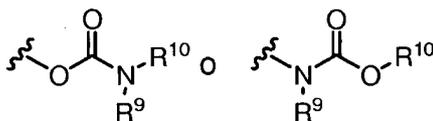
en el que cada R^{10} representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos R^{10} se toman junto con el átomo de N al que se unen completando un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

5 El término “aminoalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

10 El término “aralquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

15 El término “arilo” como se usa en el presente documento incluye grupos aromáticos de anillo único sustituidos o no sustituidos en los cuales cada átomo del anillo es carbono. Preferentemente el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferentemente un anillo de 6 miembros. El término “arilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

20 El término “carbamato” se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo:



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

30 Los términos “carbociclo”, “carbociclilo” y “carbocíclico”, como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo no aromático saturado o insaturado en el cual cada átomo del anillo es carbono. Preferentemente un anillo de carbociclo contiene de 3 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 5 a 7 átomos.

El término “carbocicliclilalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

35 El término “carbonato” se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo $-OCO_2-R^{10}$, en el que R^{10} representa un grupo hidrocarbilo.

El término “carboxi”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo representado por la fórmula $-CO_2H$.

40 El término “éster”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-C(O)OR^{10}$ en el que R^{10} representa un grupo hidrocarbilo.

45 El término “éter”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo unido a través de un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. En consecuencia, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser simétricos o asimétricos. Los ejemplos de los éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y aril-O-heterociclo. Los éteres incluyen los grupos “alcoxilalquilo”, que pueden representarse por la fórmula general alquilo-O-alquilo.

50 Los términos “halo” y “halógeno” como se usan en el presente documento significan halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.

Los términos “hetaralquilo” y “heteroaralquilo”, como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.

55 El término “heteroalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, en el que no están dos heteroátomos adyacentes.

Los términos “heteroarilo” y “hetarilo” incluyen estructuras de anillo único sustituido o no sustituido, preferentemente anillos de 5 a 7 miembros, más preferentemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente uno o dos heteroátomos. Los términos “heteroarilo” y “hetarilo” también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

El término “heteroátomo” como se usa en el presente documento significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos “heterociclico”, “heterociclo” y “heterocíclico” se refieren a estructuras de anillo aromático sustituidas o no sustituidas, preferentemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente de uno a dos heteroátomos. Los términos “heterociclico” y “heterocíclico” también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamos y similares.

El término “heterociclicilalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclo.

El término “hidrocarbilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que está unido a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y normalmente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y un esqueleto principal de carbono, pero puede incluir opcionalmente heteroátomos. De esta manera, los grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo y trifluorometilo, se considera que son hidrocarbilos para los fines de la presente solicitud, pero los sustituyentes tales como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de unión) y etoxi (que se une a través de oxígeno, no carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero no se limitan a arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, alquilo, alquenilo y las combinaciones de los mismos.

El término “hidroxialquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo.

El término “inferior” cuando se usa junto con un resto químico, tal como, acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi se entiende que incluye grupos donde hay diez o menos átomos distintos de hidrógeno en el sustituyente, preferentemente seis o menos. Un “alquilo inferior”, por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos átomos de carbono, preferentemente seis o menos. En ciertas realizaciones, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi definidos en el presente documento son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alcoxi inferior, si aparecen solos o en combinación con otros sustituyentes, tales como en las recitaciones hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, los átomos dentro del grupo arilo no se cuentan cuando se cuentan los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

Los términos “policiclico”, “policiclo” y “policíclico” se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos) en los que dos o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son “anillos fusionados”. Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido. En ciertas realizaciones, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 7.

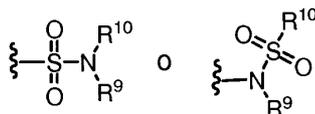
El término “sililo” se refiere a un resto de silicio con tres restos hidrocarbilo unidos al mismo.

El término “sustituido” se refiere a restos que tienen sustituyentes reemplazando un hidrógeno en uno o más carbonos en el esqueleto. Se entenderá que “sustitución” o “sustituido con” incluyen la condición implícita de que la sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no se somete espontáneamente a transformación tal como por redistribución, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, se contempla que el término “sustituido” incluye todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos y no aromáticos de los compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en el presente documento, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcocarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino,

un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterocicilo, un aralquilo o un resto aromático o heteroaromático. Se entenderá por aquellos expertos en la materia que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo por sí mismos pueden sustituirse, si es apropiado. Salvo que se indique específicamente como "sustituido", las referencias a los restos químicos se entienden en el presente documento que incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o un resto "arilo" incluye implícitamente variantes tanto sustituidas como no sustituidas.

El término "sulfato" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-\text{OSO}_3\text{H}$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



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

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

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

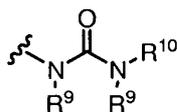
El término "sulfona" se reconoce en la técnica y se refiere al grupo $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, en el que R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

El término "tioéster", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ o $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ en el que R^{10} representa un hidrocarbilo.

El término "tioéter", como se usa en el presente documento, es equivalente a un éter, en el que el oxígeno se reemplaza por un azufre.

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



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

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad de un grupo funcional. Normalmente, un grupo protector puede retirarse selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Los ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3ª Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Volúmenes 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etansulfonilo ("TES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitroveratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos hidroxiloprotectores representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde el grupo hidroxilo está acilado (esterificado) o bien alquilado tal como éteres de bencilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de trialquilsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPS), éteres de glicol, tales como derivados de etilenglicol y propilenglicol y éteres de alilo.

La frase "proveedores de la salud" se refiere a individuos u organizaciones que proporcionan servicios de la salud a una persona, una comunidad, etc. Los ejemplos de "proveedores de la salud" incluyen doctores, hospitales, comunidades de jubilación de cuidados continuos, instalaciones de enfermería especializada, instalaciones de

cuidado subagudo, clínicas, clínicas de especialidades múltiples, centros ambulatorios independientes, agencias de salud en el hogar y HMO.

5 El término “tratar” se refiere a: prevenir que una enfermedad, un trastorno o una afección ocurra en una célula, en un tejido, en un sistema, en un animal o en un humano que puede estar predispuesto a la enfermedad, el trastorno y/o la afección pero todavía no se ha diagnosticado que lo tenga; estabilizar una enfermedad, un trastorno o una afección, es decir, detener su desarrollo; y aliviar uno o más síntomas de la enfermedad, el trastorno o la afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, el trastorno y/o la afección.

10 Como se usa en el presente documento, un agente terapéutico que “previene” un trastorno o una afección se refiere a un compuesto que, de forma estadística, reduce la aparición del trastorno o la afección en la muestra tratada con respecto a una muestra control sin tratar, o retrasa la aparición o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o la afección con respecto a la muestra control sin tratar.

15 Como se usa en el presente documento, un “trastorno complejo que tiene un componente inflamatorio” es una enfermedad donde la patología/disfunción inicial en un tejido u órgano particulares que son vitales para la función biológica sistémica de un individuo dará lugar a un desarreglo metabólico y/o un estrés tisular provocando, o potenciando adicionalmente, la activación del sistema inmune dando lugar a una disfunción en varios órganos vitales para la homeostasia corporal.

20 *Composiciones farmacéuticas*

25 Las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención pueden utilizarse para tratar un individuo que los necesita. En ciertas realizaciones, el individuo es un mamífero tal como un humano o un mamífero no humano. Cuando se administra a un animal, tal como un humano, la composición o el compuesto se administran preferentemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de fórmula 1001 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas tales como agua o solución salina fisiológicamente tamponada u otros disolventes o vehículos tales como glicoles, gliceroles, aceites tales como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En una realización preferida, cuando tales composiciones farmacéuticas son para la administración humana, la solución acuosa está libre de pirógenos, o sustancialmente libre de pirógenos. Los excipientes pueden elegirse, por ejemplo, para efectuar la liberación retrasada de un agente o para marcar como objetivo selectivamente una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede estar en una forma de unidad de dosificación tal como un comprimido, una cápsula (incluyendo cápsula granulada y cápsula de gelatina), gránulos, polvos, un jarabe, un supositorio, una inyección o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de transporte transdérmico, por ejemplo, un parche en la piel. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para la administración tópica, tal como unas gotas oculares.

40 Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúan, por ejemplo, para estabilizar o para aumentar la absorción de un compuesto tal como un compuesto de la invención. Tales agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes o excipientes. La elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable, incluyendo un agente fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la ruta de administración de la composición. La composición (preparación) farmacéutica también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede tener incorporado en el mismo, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos, son vehículos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables y metabolizables que son relativamente fáciles de fabricar y administrar.

50 La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y de los animales sin toxicidad excesiva, irritamiento, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

55 La frase “vehículo farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptables, tales como un relleno líquido o sólido, un diluyente, un excipiente, un disolvente o un material de encapsulado. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) goma tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol, (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido magnésico e hidróxido aluminico; (15) ácido alginico; (16) agua libre de

pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

5 Una composición (preparación) farmacéutica puede administrarse a un sujeto por cualquiera de un número de rutas de administración, que incluyen, por ejemplo, oralmente (por ejemplo, empapada en soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas granuladas y cápsulas de gelatina), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua); absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, sublingualmente); anal, rectal o vaginalmente (por ejemplo, como un supositorio, una crema o una espuma); parenteralmente (incluyendo intramuscular, intravenosa, subcutánea o intratecalmente como, por ejemplo, una 10 solución o una suspensión estériles); nasalmente; intraperitonealmente; subcutáneamente; transdérmicamente (por ejemplo como un parche aplicado a la piel); y tópicamente (por ejemplo, como una crema, un ungüento o un pulverizador aplicado a la piel, o como unas gotas oculares). El compuesto también puede formularse para la inhalación. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula 1001 puede disolverse o suspenderse simplemente en agua estéril. Los detalles de las rutas de administración apropiadas y de las composiciones adecuadas para las 15 mismas pueden encontrarse en, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 6.110.973, N.º 5.763.493, N.º 5.731.000, N.º 5.541.231, N.º 5.427.798, N.º 5.358.970 y N.º 4.172.896, así como en las patentes citadas en esos documentos.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede 20 combinarse con un material vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador a tratarse, del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma de dosificación única será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente un 1 por ciento a aproximadamente un noventa y nueve por ciento de ingrediente 25 activo, preferentemente de aproximadamente un 5 por ciento a aproximadamente un 70 por ciento, más preferentemente de aproximadamente un 10 por ciento a aproximadamente un 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto activo con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las 30 formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, darle forma al producto.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas (incluyendo cápsulas granuladas y cápsulas de gelatina), obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base 35 saboreada, normalmente sacarosa y acacia o goma tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o un jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la 40 presente invención como un ingrediente activo. Las composiciones o los compuestos también pueden administrarse como un bolo, un electuario o una pasta.

Para preparar formas de dosificación sólidas para la administración oral (cápsulas (incluyendo cápsulas granuladas y cápsulas de gelatina), comprimidos, píldoras, grajeas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla 45 con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) 50 absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como un talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, sulfato de laurilo sódico y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas (incluyendo cápsulas granuladas y cápsulas de gelatina), comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando 55 excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede realizarse por compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos que se han comprimido pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden realizarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un 60 diluyente líquido interno.

65

- Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas, tales como grajeas, cápsulas (incluyendo cápsulas granuladas y cápsulas de gelatina), píldoras y gránulos, pueden clasificarse o prepararse opcionalmente con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse de tal manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en porciones que varían para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de usar. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el solamente ingrediente o ingredientes activos o, preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones incorporadas que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.
- Las formas de dosificación líquidas útiles para la administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.
- Aparte de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilados, ésteres de polioxietileno de sorbitol y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma tragacanto y mezclas de los mismos.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para la administración rectal, vaginal o uretral pueden presentarse como un supositorio, que pueden prepararse mezclando uno o más compuestos activos con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirán en el recto o la cavidad vaginal y liberarán el compuesto activo.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para la administración a la boca pueden presentarse como enjuagues bucales o un pulverizador oral, o un ungüento oral.
- Alternativa o adicionalmente, las composiciones pueden formularse para enviar a través de un catéter, una endoprótesis vascular, un alambre u otro dispositivo intraluminal. El transporte a través de tales dispositivos puede ser especialmente útil para transportar a la vejiga, a la uretra, al uréter, al recto o al intestino.
- Las formulaciones que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones pulverizadas que contienen tales vehículos como se conocen en la técnica que son apropiados.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica incluyen polvos, pulverizadores, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda requerirse.
- Los ungüentos, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc o mezclas de los mismos.
- Los polvos y los pulverizadores pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos cálcicos y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar el transporte controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden realizarse disolviendo o dispersando el compuesto activo en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar

el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de tal flujo puede controlarse bien proporcionando una membrana de control de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz polimérica o un gel.

5 Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos oculares, los polvos, las soluciones y similares también se contemplan estando dentro del alcance de la presente invención. Las formulaciones oftálmicas ejemplares se describen en las Publicaciones de EE.UU. N.º 2005/0080056, N.º 2005/0059744, N.º 2005/0031697 y N.º 2005/004074 y la Patente de EE.UU. N.º 6.583.124. Si se desea, las formulaciones oftálmicas líquidas tienen propiedades similares a aquellas de los fluidos lacrimales, el humor acuoso o el humor vítreo o son comparables con tales fluidos. Una ruta preferida de administración es la administración local (por ejemplo, la administración tópica, tal como gotas oculares, o la administración a través de un implante).

15 Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente" como se usa en el presente documento significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente por inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal e intraesternal.

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de usar, que pueden contener antioxidantes, tampones bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor que se pretende o agentes de suspensión o espesantes.

25 Los ejemplos de los vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y las mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

35 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico de fenol y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sóbico y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada del producto farmacéutico inyectable puede conseguirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

40 En algunos ejemplos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de un fármaco administrado parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleaginoso.

50 Las formas de depósitos inyectables se producen formando matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglucólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósitos inyectables también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

55 Para usar en los métodos, los compuestos activos pueden darse por sí mismos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de un 0,1 a un 99,5 % (más preferentemente, de un 0,5 a un 90 %) del ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 Los métodos de introducción también pueden proporcionarse mediante dispositivos recargables o biodegradables. Diversos dispositivos poliméricos de liberación lenta se han desarrollado y ensayado *in vivo* en los últimos años para el transporte controlado de fármacos, incluyendo productos biofarmacéuticos proteicos. Puede usarse diversos polímeros biocompatibles (incluyendo hidrogeles), que incluyen tanto polímeros biodegradables como no degradables, para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio particular marcado como diana.

65 Los niveles de dosificación actuales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas pueden variarse de tal manera que se obtenga una cantidad del ingrediente activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica

deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin ser tóxicos para el paciente.

5 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto particular o la combinación de compuestos empleados, o el éster, la sal o la amida de los mismos, la ruta de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto o compuestos particulares que se emplean, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto o compuestos particulares empleados, la edad, el sexo, el peso, la condición, la salud general y el historial médico anterior del paciente a tratarse, y factores parecidos bien conocidos en la técnica médica.

10 Un médico o un veterinario que sea experto en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz requerida de la composición farmacéutica. Por ejemplo, el médico o el veterinario puede empezar las dosis de la composición farmacéutica o del compuesto a niveles menores que los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. 15 Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la concentración de un compuesto que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Se entiende generalmente que la cantidad eficaz del compuesto variará de acuerdo con el peso, el sexo, la edad y el historial clínico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad eficaz pueden incluir, pero no se limitan a, la gravedad de la afección del paciente, el trastorno a tratarse, la estabilidad del compuesto y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico a administrarse con el compuesto de la invención. Una 20 dosis total mayor puede transportarse por administraciones múltiples del agente. Los métodos para determinar la eficiencia y la dosificación se conocen por aquellos expertos en la materia (Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882).

25 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo usada en las composiciones y los métodos desvelados en el presente documento será aquella cantidad de compuesto que es la menor dosis eficaz para producir un efecto terapéutico. Una dosis eficaz tal dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente.

30 Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis administradas separadamente a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En ciertos ejemplos, el compuesto activo puede administrarse dos o tres veces al día. En ejemplos preferidos, el compuesto activo se administrará una vez al día.

35 El paciente que recibe el presente tratamiento es un animal en necesidad, incluyendo primates, en particular humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

40 En ciertos ejemplos, los compuestos de la invención pueden usarse solos o administrarse conjuntamente con otro tipo de agente terapéutico. Como se usa en el presente documento, la frase "administración conjunta" se refiere a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes de tal manera que el segundo compuesto se administra mientras que el compuesto terapéutico previamente administrado todavía es eficaz en el 45 cuerpo (por ejemplo, los dos componentes son simultáneamente eficaces en el paciente, que puede incluir efectos sinérgicos de los dos compuestos). Por ejemplo, los compuestos terapéuticos diferentes pueden administrarse bien en la misma formulación o bien en una formulación separada, bien conjunta o secuencialmente. En ciertas realizaciones, los compuestos terapéuticos diferentes pueden administrarse en una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas o una semana el uno del otro. De esta manera, un individuo quien reciba un tratamiento tal puede beneficiarse de un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos.

50 La presente divulgación incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención en las composiciones y los métodos. En ciertos ejemplos, las sales contempladas incluyen, pero no se limitan a sales de alquil-, dialquil-, trialquil- o tetra-alquilamonio. En ciertos ejemplos, las sales contempladas incluyen, pero no se limitan a, sales de L-arginina, benentamina, benzatina, betaína, hidróxido cálcico, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, hidróxido lítico, L-lisina, hidróxido magnésico, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc. En ciertos ejemplos, las 55 sales contempladas incluyen, pero no se limitan a, Na, Ca, K, Mg, Zn u otras sales metálicas.

60 Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden existir también como varios solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida y similares. También pueden prepararse mezclas de tales solvatos. La fuente de tal solvato puede ser a partir del disolvente de cristalización, inherente al disolvente de preparación o cristalización o adventicio a tal disolvente.

65 Los agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como el sulfato de laurilo sódico y el estearato magnésico, así como los agentes colorantes, los agentes de liberación, los agentes de recubrimiento, los agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, los conservantes y los antioxidantes también pueden estar presentes en las composiciones.

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

En ciertos ejemplos, la divulgación se refiere a un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, fabricando una formulación de un compuesto de la invención, o un kit como se describe en el presente documento, y comercializar para proveedores de la salud los beneficios de usar la formulación o el kit para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades o afecciones como se describe en el presente documento.

En ciertos ejemplos, la divulgación se refiere a un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, fabricando una red de distribución para vender una formulación de un compuesto de la invención, o un kit como se describe en el presente documento, y proporcionar material de instrucción para los pacientes o los médicos para su uso la formulación o el kit para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades o afecciones como se describe en el presente documento.

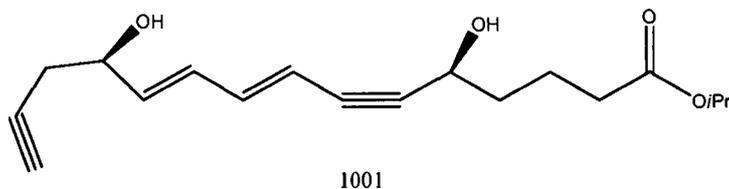
En ciertos ejemplos, la divulgación comprende un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico, determinando una formulación y una dosificación apropiadas de un compuesto de la invención para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades o afecciones como se describe en el presente documento, llevando a cabo un perfil terapéutico de las formulaciones identificadas para la eficiencia y la toxicidad en animales, y proporcionando una red de distribución para vender una preparación identificada teniendo un perfil terapéutico aceptable. En ciertas realizaciones, el método incluye adicionalmente proporcionar un grupo de ventas para comercializar la preparación a proveedores de la salud.

En ciertos ejemplos, la divulgación se refiere a un método para llevar a cabo un negocio farmacéutico determinando una formulación y una dosificación apropiadas de un compuesto de la invención para tratar o prevenir cualquiera de las enfermedades o afecciones como se describen en el presente documento, y concediendo licencias, a un tercero, de los derechos para el desarrollo adicional y la venta de la formulación.

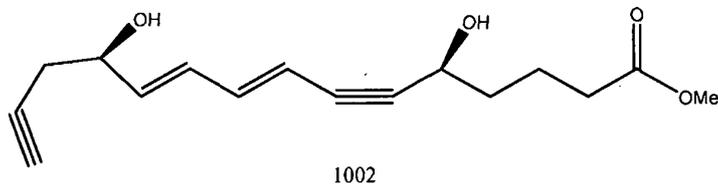
Ejemplos

Ejemplo 1. Estudio (de distribución) de PK ocular en conejos pigmentados Dutch-belted

Se evaluó la distribución ocular del compuesto 1001,



y del compuesto éster de metilo 1002 correspondiente,



en los tejidos oculares de conejos pigmentados Dutch-belted cuando se administran tópicamente a la superficie del ojo.

Unos conejos pigmentados Dutch-belted adultos jóvenes saludables (machos/hembras; al menos 1,5 kg) se aclimataron durante al menos 7 días antes del inicio del estudio. Antes del inicio del estudio, los ojos de los conejos se examinaron para asegurar que los ojos estuvieran libres de cualquier defecto que pudiera afectar a la integridad del estudio. Las examinaciones se realizaron por un observador cualificado.

Los animales se dosificaron a través de la ruta ocular tópica usando un sistema pipeteador que transportó una dosis de 30 μ l a cada ojo. Cada animal se dosificó a T = 0. El ojo derecho recibió una dosis de 300 μ g/ml de concentración del compuesto 1001 y el ojo izquierdo recibió una dosis de 300 μ g/ml de concentración del compuesto 1002. En los

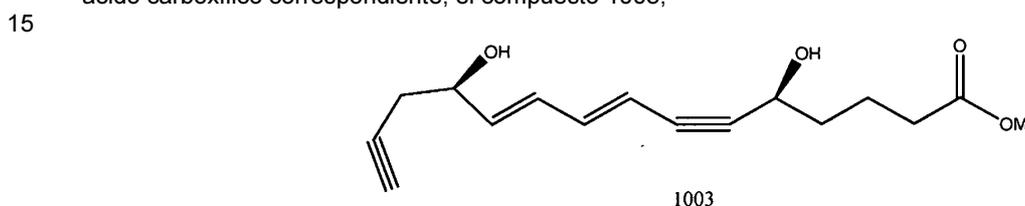
intervalos observados en la Tabla 3, los animales se sacrificaron.

Tabla 3.

Grupo	Nº de animales	Volumen de dosis	Sustancia de ensayo del ojo derecho	Sustancia de ensayo del ojo izquierdo	Tiempo de sacrificio
1	2	30 µl	1001	1002	0,25 h
2	2	30 µl	1001	1002	0,50 h
3	2	30 µl	1001	1002	1 h
4	2	30 µl	1001	1002	2 h
5	2	30 µl	1001	1002	6 h

5 Los animales se sacrificaron con una sobredosis de un barbiturato inyectable, y se recuperaron los ojos de cada animal. Usando instrumentos nuevos o nuevamente limpiados para cada ojo, los ojos se diseccionaron y los siguientes tejidos se aislaron para el análisis: conjuntivo, humor acuoso, córnea, cristalino, humor vítreo, iris/cuerpo ciliar, retina/coroides, nervio óptico y esclerótico. Cada tejido se congeló rápidamente en nitrógeno líquido y se almaceno a - 80 °C para el análisis adicional.

10 Análisis de los tejidos oculares:
Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se espera que ambos compuestos 1001 y 1002 se metabolicen en su ácido carboxílico correspondiente, el compuesto 1003,



20 en el que M es H (compuesto 45) o un catión farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, tetra-alkilamonio, Na (compuesto Z), K, Mg y Zn. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el compuesto 1003 o su metabolito o metabolitos son principalmente responsables de la actividad biológica asociada al compuesto 1001. El compuesto 1003 se extrajo de los tejidos oculares (córnea, retina) por homogeneización seguida de precipitación de proteínas con 4 partes de acetonitrilo que contiene IS. El sobrenadante resultante se secó en nitrógeno y se reconstituyó como una solución concentrada en la Fase Móvil A. El compuesto 1003 se extrajo del humor vítreo/acuosos por precipitación de proteínas con 5 partes de acetonitrilo que contiene IS. El sobrenadante resultante se secó en nitrógeno y se reconstituyó como una solución concentrada en la Fase Móvil A.

25 La Fase Móvil A se añadió a córnea de conejo (~80 mg) para lograr una concentración final en p/v de un 5 % de sólidos. Las córneas se homogeneizaron hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. Para el homogenizado blanco, se combinaron y se homogeneizaron múltiples córneas.

30 La Fase Móvil A se añadió a retina de conejo (~75 mg) para lograr una concentración final en p/v de un 7 % de sólidos. Las retinas se homogeneizaron hasta que se obtuvo una suspensión homogénea. Para el homogenizado blanco, se combinaron y se homogeneizaron múltiples retinas.

35 Las soluciones enriquecidas para los patrones se prepararon diluyendo el compuesto 1003 como su sal sódica (por ejemplo, M es Na) (disuelto en etanol) en etanol abarcando el intervalo de concentración de 0,100 a 4000 ng/ml de compuesto 1003. Se extrajeron dos curvas patrón y posteriormente se analizaron una primero y una después de las muestras.

40 A 1 volumen de homogenizado (100 µl), se añadió 1/10 volumen (10 µl) de etanol a las muestras y a los blancos, y se añadió a los patrones 1/10 volumen (10 µl) de solución enriquecida. Se añadieron 4 volúmenes (400 µl) de acetonitrilo que contiene 12,5 ng/ml de IS y las muestras se mezclaron suavemente durante ~ 1 minuto y se centrifugaron durante 10 min a 3200 rcf. El sobrenadante se retiró (~ 400 µl), se secó en nitrógeno a 60 °C y se reconstituyó en 100 µl de acetato amónico 5 mM.

45 De forma alternativa, se prepararon patrones diluyendo el compuesto 1003 como su sal sódica (por ejemplo, M es Na) directamente en el homogenizado blanco abarcando el intervalo de concentración de 0,0100 a 400 ng/ml de compuesto 1003. Esto eliminó la adición de 1/10 volumen (10 µl) de etanol a las muestras y los blancos en la posterior extracción.

50

Detección de MS

Velocidad de Caudal: 0,5 ml/min
 Volumen de Inyección: 50 µl
 Tipo de Exploración: MRM
 Polaridad: Negativa
 Fuente Iónica: Electropulverizador
 Transición de Analito: m/z 206,95 a 114,9
 Transición IS: m/z 355,0 a 275,3

La relación del área de la curva patrón lineal a la concentración de compuesto 1003 se generó usando un coeficiente de ponderación $1/x^2$.

La Figura 1 muestra que se observaron niveles comparables de compuesto 1003 en el humor acuoso (Figura 1a), el vítreo (Figura 1b) y la córnea (Figura 1c) tras la administración de los compuestos 1001 y 1002 usando el protocolo descrito anteriormente.

Los parámetros farmacocinéticos oculares (para el compuesto 1003 medido) después de la administración del fármaco compuesto 1001 o bien 1002 se muestran en la Tabla 4. Los niveles pico de compuesto 1003 después de la administración del compuesto 1001 fueron ~ 12 mM en la córnea con una vida media de ~ 1 hora y los niveles pico en el humor vítreo fueron ~ 15 nM con una vida media ligeramente más larga de 1,3 horas.

Tabla 4:

Compuesto 1001	Humor acuoso	Córnea	Humor vítreo
T 1/2 (h)	1,18	1,05	1,3
AUC (h*ng/ml) o (h*ng/mg)	2756	5,53	6,61
Cmax (ng/ml) o (ng/mg)	1055	3,56	4,36
Tmax (h)	0,25	0,25	0,25
Compuesto 1002	Humor acuoso	Córnea	Humor vítreo
T 1/2 (h)	1,3	1,17	1,35
AUC (h*ng/ml) o (h*ng/mg)	3146	3,02	3,74
Cmax (ng/ml) o (ng/mg)	1337	3,35	1,64
T 1/2 (h)	0,25	0,25	0,25

Ejemplo 2. Estudio de estabilidad química

Se midió la estabilidad química de los compuestos 1001 y 1002 a través de un análisis HPLC de la pureza de estos compuestos durante el tiempo. El ensayo de pureza de los componentes activos usando el porcentaje en área (% en área) y las impurezas informadas como porcentaje en área (% en área) se midieron por HPLC usando las siguientes condiciones:

Columna: ACE 3, C₁₈, 3 µm, 100 x 2,1 mm
 Temperatura de la columna: 35 °C
 Temperatura del Automuestreador: 5 °C
 Detección: UV a 272 nm
 Volumen de Inyección: 30 µl
 Velocidad de Caudal: 0,5 ml/min
 Tiempo de Ejecución: 20 minutos
 Lavado de la Aguja: Metanol al 100 % con lavado extendido de la aguja
 Fase Móvil: A) Agua/Ácido trifluoroacético (100/0,05 v/v), pH 3,0
 B) Acetonitrilo/Ácido trifluoroacético (100/0,05 v/v)

Tiempo (min)	% A	% B
0	80	20
2	80	20
12	60	40
12,01	80	20
20	80	20

Tiempos de Retención: Compuesto 1002, 6,3 minutos
 Compuesto 1001, 11,0 minutos
 Compuesto 1003, 2,3 minutos

Se preparó un diluyente de muestra con agua/etanol absoluto (90/10 v/v).

Las soluciones de referencia de los compuestos 1001 y 1002 se prepararon pesando aproximadamente 10 mg (± 2 mg) de una solución madre 1 mg/ml de compuesto 1001 o 1002 en un matraz volumétrico ámbar de 1 ml. Se añadieron aproximadamente 0,5 ml de diluyente de muestra y la solución se arremolinó para mezclarse. La muestra se diluyó a un volumen con el diluyente de muestra y se mezcló bien. La solución de referencia para el compuesto 1001 era estable hasta 7 días almacenada a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, protegida de la luz. La solución de referencia para el compuesto 1002 era estable hasta 3 días almacenada a $5\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, protegida de la luz.

Las formulaciones oftálmicas de los compuestos 1001 (0,994 g de una solución de 52 mg/ml en propilenglicol) o el compuesto 1002 (1,034 g de una solución de 50 mg/ml en propilenglicol) se prepararon a una fuerza de dosis de 500 $\mu\text{g/ml}$ en tampón fosfato potásico (25 mM, pH 5,5, 0,34 g) con una solución de hidróxido sódico 0,2 M (c.s.) cloruro sódico (0,327 g), polisorbato 80 (0,5 % p/v) y agua purificada (c.s. hasta 100). Las soluciones de muestra de los compuestos 1001 y 1002 se prepararon cada una pesando con cuidado aproximadamente 20 mg de las formulaciones de compuestos de 500 $\mu\text{g/ml}$ en un matraz volumétrico ámbar de 1 ml. Se añadieron aproximadamente 0,5 ml del diluyente de muestra y la solución se arremolinó suavemente para mezclar. La solución se diluyó a un volumen con el diluyente de muestra y se mezcló bien.

La siguiente ecuación se usó para calcular el ensayo de pureza de compuesto 1001 a compuesto 1002 (% en área) en cada muestra:

$$\text{Contenido de Análogo (\% en área)} = \frac{\text{Área de análogo}}{\text{Área total de todos los picos}} \times 100$$

Las impurezas $\geq 0,10\%$ en área se integraron y se informaron como % en área con 2 cifras decimales.

Las Tablas 5 y 6 muestran los resultados del estudio de estabilidad química de los compuestos 1001 y 1002, respectivamente, durante el transcurso de 8 semanas a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. El compuesto 1001 mostró mejor estabilidad química que el compuesto 1002, como se muestra por un mejor porcentaje de pureza en el tiempo (con menos impurezas).

Tabla 5: Estabilidad química del compuesto 1001

Punto de tiempo	% en área del compuesto 1001	% en área de impureza
Inicial	99,55	0,45
1 semana	No ensayado	No ensayado
2 semanas	99,03	0,97
4 semanas	99,39	0,61
8 semanas	99,31	0,69

Tabla 6: Estabilidad química del compuesto 1002

Punto de tiempo	% en área del compuesto 1002	% en área de impureza
Inicial	98,29	1,71
1 semana	97,58	2,43
2 semanas	97,46	2,55
4 semanas	96,54	3,46
8 semanas	94,95	5,05

Ejemplo 3: Estudio del Compuesto 1 en ojos secos

El objeto de este estudio era comparar la eficiencia del compuesto 1001 frente a placebo (vehículo menos activo) para el tratamiento de los signos y los síntomas de los ojos secos, en un estudio multi-centro, de doble máscara, aleatorizado, controlado por placebo en el que 100 pacientes humanos se aleatorizaron igualmente en uno de tres grupos de tratamiento activo o placebo y todos los grupos de tratamiento se expusieron a condiciones de humedad, temperatura y viento idénticas que exacerbaron los síntomas de los ojos secos.

Durante un periodo de estudio de acondicionamiento de 14 días antes de la aleatorización (por ejemplo, día -14 a día 0), todos los pacientes recibieron placebo bilateralmente dos veces al día (BID). En el momento de la aleatorización de tratamiento (por ejemplo, día 0), los pacientes se expusieron a 90 minutos de condiciones de humedad, temperatura y viento idénticas que exacerbaron los síntomas de los ojos secos después de lo que los pacientes se estratificaron basándose en los siguientes criterios: Tinción corneana central post-exposición $< 2,5$ o $> 3,0$. Los pacientes elegibles para aleatorizarse recibieron uno de los siguientes tratamientos a administrarse como aproximadamente una gota de 30 μl a ambos ojos BID: 1) Compuesto 1001 a dosis A (26,4 $\mu\text{g/ml}$) de Solución Oftálmica; 2) Compuesto 1001 a dosis B (87,8 $\mu\text{g/ml}$) de Solución Oftálmica; 3) Compuesto 1001 a dosis C (275,6 $\mu\text{g/ml}$) de Solución Oftálmica; 4) Solución Oftálmica Placebo (Vehículo menos activo).

Breve resumen del programa de visitas. Se programaron 5 visitas durante el transcurso de aproximadamente 6 semanas como sigue: Visita 1 = Día -14 \pm 1 día; Visita 2 = Día 0; Visita 3 = Día 14 \pm 2 días; Visita 4 = Día 28 \pm 2 días; Visita 5 = Día 29 \pm 1 hora.

- 5 El punto final primario de la incomodidad ocular media en las condiciones para exacerbar los síntomas del ojo seco usando la Escala de Incomodidad Ocular ORA (durante los 90 minutos de exposición) se resumió estadísticamente (n, media, desviación estándar, mediana, mín. y máx.) y se analizó con ensayos t de 1 lado comparando la mejor dosis a placebo con un p-valor < 0,025 considerado significativo.
- 10 En la visita 4 (por ejemplo, día 28), los pacientes se expusieron a 90 minutos de condiciones de humedad, temperatura y viento idénticas que exacerbaron los síntomas de los ojos secos. La incomodidad ocular durante este periodo de exposición se midió usando la Escala de Incomodidad Ocular ORA siendo la puntuación de incomodidad la media de todos los puntos de tiempo durante la exposición. La incomodidad ocular se midió de nuevo en la visita 5 (por ejemplo, el día 29). Las puntuaciones de la Escala de Incomodidad Ocular ORA son como sigue: una
- 15 puntuación de 0 indica no incomodidad; una puntuación de 1 indica sensibilización intermitente; una puntuación de 2 indica sensibilización constante; una puntuación de 3 indica incomodidad intermitente; y una puntuación de 4 indica incomodidad constante.

20 La Figura 2 muestra la incomodidad ocular como se mide en el ambiente el día 28 después de la administración tópica del vehículo o el compuesto 1001 a dosis A, B o C. El cambio en la incomodidad ocular en comparación con el vehículo mostró aproximadamente una mejora del 27 % cuando el compuesto 1001 se administró a dosis C.

25 La Figura 3 muestra la incomodidad ocular como se mide en el ambiente el día 29 (por ejemplo, 24 horas después del último tratamiento) después de la administración tópica del vehículo o del compuesto 1001 a dosis A, B o C. El cambio en la incomodidad ocular en comparación con el vehículo mostró aproximadamente un 36 % de mejora cuando se administró el compuesto 1001 a dosis C, indicando que el efecto visto tras la administración del compuesto 1001 persiste 24 horas después del último tratamiento.

30 Los síntomas de sensación de arenilla, sequedad se midieron en ambiente el día 28 en una escala analógica visual de 0-5. La Figura 4 muestra un cambio significativo tanto en la sensación de arenilla como en la sequedad, en comparación con el vehículo, cuando se administró el compuesto 1001 a dosis C.

Ejemplo 4: Protocolos sintéticos

35 Todas las reacciones no acuosas se llevaron a cabo en una atmósfera de nitrógeno seco. Los reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron conforme se recibieron. Los disolventes para las reacciones eran de calidad reactivo salvo que se observe de otra manera en el texto. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón y de carbono se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AV-300 a 300 MHz para protón y a 75 MHz para carbono, usando CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ o CD_3OD como el disolvente. Se usó tetrametilsilano como una referencia

40 interna para los espectros de protón y el pico de disolvente se usó como el pico de referencia para los espectros de carbono. Los espectros de masa se obtuvieron en un espectrómetro de masas de ionización por electropulverizado (ESI) de trampa iónica Finnigan LCQ Duo LC-MS. Se realizó una cromatografía en capa fina (TLC) en placas de gel de sílice Whatman N.º 4500-101 (grosor de capa de 250 μm). La visualización de las placas de TLC se realizó usando luz ultravioleta (254 nm) o tinción de yodo. Se usó un aparato pH-metro Corning 430 para determinar el pH.

45

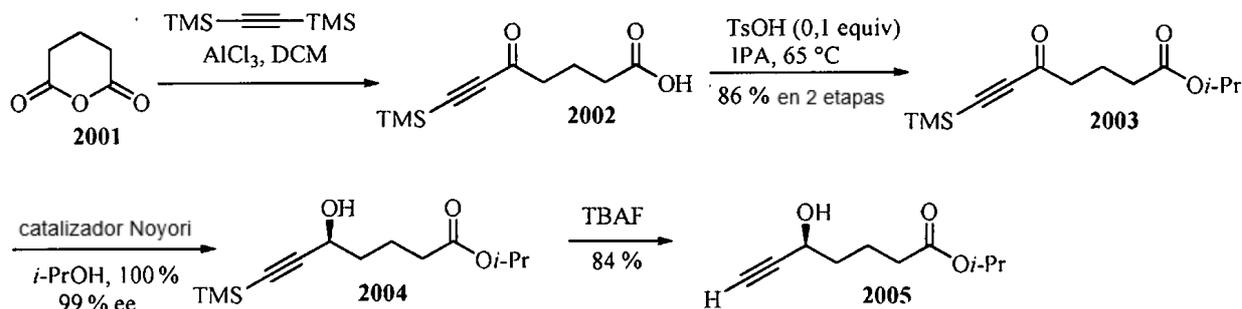
Condiciones de HPLC: Método A

Columna: Zorbax SB-CN, 4,6 \times 250 mm, 5 μm
 Temp. de la Columna: Ambiente
 50 Temp. de la muestra: Ambiente
 Detección: UV a 254 nm
 Fase Móvil A: HPLC en agua con ácido fórmico al 0,1 %
 Fase Móvil B: HPLC acetonitrilo con ácido fórmico al 0,1 %
 Diluyente: 50:50 agua/acetonitrilo
 55 Velocidad de caudal: 1 ml/min

Tabla 7. Gradiente

Tiempo (min)	% A	% B
0	90	10
20	0	100
22	90	10
25	90	10

Esquema 1. Preparación del Compuesto 2005

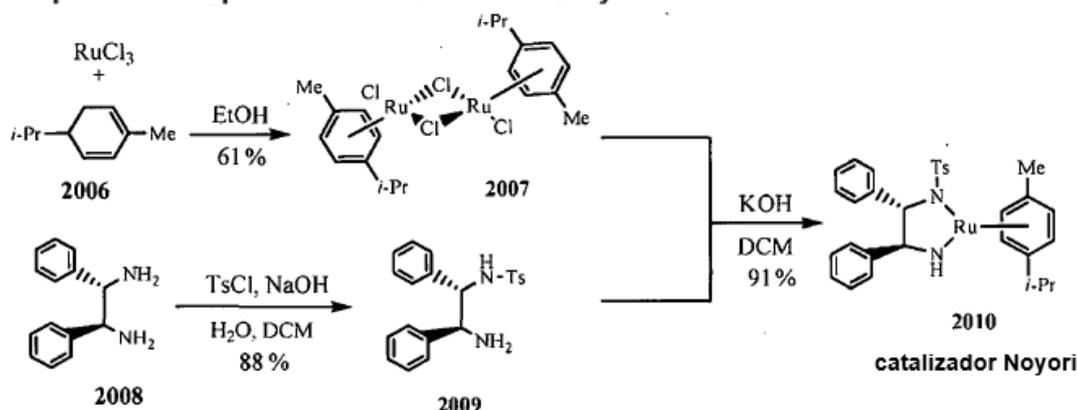


Síntesis del compuesto 2002: A un reactor limpio, seco, de 100 l con camisa equipado con un condensador, un embudo de adición y una sonda de temperatura se añadió cuidadosamente cloruro de aluminio (1285 g, 9,64 mol) seguido de diclorometano (55 l). La mezcla se agitó y se enfrió a 0-5 °C. Se añadió una solución de anhídrido glutárico (1000 g, 8,76 mol) y bis(trimetilsilil)acetileno (1643 g, 9,64 mol) en diclorometano (10 l) cuidadosamente a la mezcla gota a gota manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de 12-20 h, la mezcla de reacción se evaluó para comprobar la presencia de anhídrido glutárico por RMN ¹H (CDCl₃). La muestra se preparó para el análisis por RMN ¹H añadiendo diclorometano (0,5 ml) y HCl 1 M (0,25 ml) a una muestra (0,25 ml) de la mezcla de reacción en un vial; el diclorometano se separó y se retiró al vacío. El residuo se diluyó con CDCl₃ y se presentó para el análisis de RMN ¹H. La reacción se consideró completa cuando quedaba menos del 3 % en peso de anhídrido glutárico. La mezcla de reacción después se añadió lentamente a una solución de HCl 1 M (12 l) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 30-60 min hasta que se observó una solución transparente. Se separaron dos fases y la fase orgánica se lavó con salmuera (12 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró sobre un lecho empaquetado de Celite en un embudo de vidrio poroso y se lavó a conciencia con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío a 35-40 °C para dar el compuesto 2002 (1.700 g, 91 %) como un aceite marrón oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 2003: A un matraz limpio, seco, de 12 l, de cuatro bocas, de fondo redondo equipado con un condensador y una sonda de temperatura se cargaron ácido bruto 2002 (1000 g), *p*-TsOH·H₂O (89,5 g, 0,1 eq.) y 2-propanol (6 l). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 24 h en cuyo punto la conversión era aproximadamente un 90 % por HPLC. La mezcla de reacción se enfrió y el 2-propanol se concentró al vacío a 50-55 °C. El residuo resultante se añadió a MTBE (3 l) y se lavó con NaHCO₃ saturado (3 × 500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró sobre un lecho empaquetado de Celite en un embudo de vidrio poroso y se lavó a conciencia con MTBE. El filtrado se concentró al vacío a 40-45 °C para dar éster bruto 2003 (1.160 g, 96 %) como un aceite marrón oscuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto 2005: A un matraz limpio, con flujo de nitrógeno, de 12 l, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y una entrada de nitrógeno se cargaron compuesto 2003 (433 g, 1,7 mol), alcohol isopropílico anhidro (4,3 l) y compuesto 2010 (20,4 g, 0,034 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la conversión a compuesto 2004 se consideró completa por análisis TLC (EtOAc al 20 %/heptano). Se añadió cloruro de amonio (109 g, 2,03 mol) seguido de la adición a corriente de fluoruro de tetrabutilamonio (2,03 l, solución 1 M en THF). Después de agitar durante toda la noche, la conversión a compuesto 2005 se consideró completa por análisis TLC. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta aproximadamente 1/10 del volumen original y el material se repartió entre MTBE (4,3 l) y cloruro de amonio acuoso saturado (2 l). Las fases se separaron y se extrajo la capa acuosa con MTBE (2 l). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta un aceite marrón. La purificación cromatográfica dio el compuesto 2005 (216 g, 70 % como fracciones puras y 28 g, 9 % como fracciones mezcladas) como un aceite naranja.

Esquema 2. Preparación del Catalizador Noyori

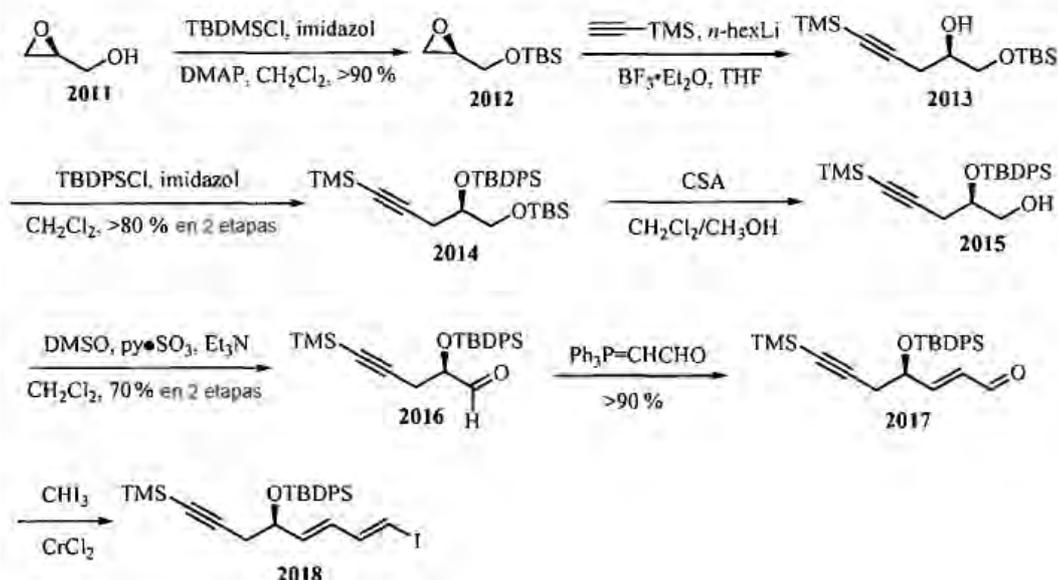


Síntesis del compuesto 2007: A un matraz con flujo de nitrógeno, de 2 l, de tres bocas, de fondo redondo se añadieron clorhidrato de rutenio (12 g, 0,058 mol) y etanol absoluto (0,6 l) seguido de *p*-menta-1,5-dieno (96 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 4 h. La suspensión se enfrió, se agitó a 0-5 °C durante 30 min y se filtró; los sólidos se lavaron con etanol absoluto (3 × 1 volumen de lecho) para producir el compuesto 2007 (10,4 g, 58 %) como un sólido rojo oscuro. El filtrado se concentró a 75 ml y se almacenó en el refrigerador durante toda la noche. Los sólidos se filtraron y se lavaron con etanol absoluto (3 × 1 volumen de lecho) para dar el compuesto 2007 (2 g, 11 %) como un sólido rojo oscuro.

Síntesis del compuesto 2009: A un matraz de 2 l, de tres bocas, de fondo redondo equipado con una sonda de temperatura, una barra de agitación magnética, una entrada de nitrógeno y un embudo de adición se añadieron (1*S*,2*S*)-(-)-1,2-difeniletilendiamina (20 g, 0,094 mol) y diclorometano (160 ml). La mezcla se enfrió a 0-3 °C y se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico (160 ml) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. A esta mezcla se añadió una solución de cloruro de toluensulfonilo (17,9 g, 0,094 mol) en diclorometano (320 ml) gota a gota durante un periodo de 2 h. La mezcla bifásica se agitó a 0-5 °C durante 1 h adicional y la reacción se consideró completa por TLC (EtOAc al 50 %/heptano, UV). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 × 320 ml) y salmuera (320 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró a un sólido bruto. El sólido se disolvió en tolueno (200 ml) a 70-80 °C y se añadió heptano (300 ml) gota a gota manteniendo esta temperatura. La suspensión resultante se enfrió y se agitó a 20-25 °C durante 1 h y después se enfrió a 0-5 °C durante 10 min. Los sólidos se filtraron y se lavaron con una solución al 50 % de tolueno en heptano (3 × 1 volumen de lecho) para dar el compuesto 2009 (30,24 g, 88 %) como un polvo blanco.

Síntesis del compuesto 2010: A un matraz de 1 l, con flujo de nitrógeno, de tres bocas, de fondo redondo equipado con una sonda de temperatura, un agitador mecánico, un embudo de adición y una entrada de nitrógeno se añadieron compuesto 2007 (10,4 g, 0,017 mol), compuesto 2009 (12,5 g, 0,034 mol), hidróxido potásico (14,14 g, 0,252 mol) y diclorometano anhidro (217 ml). Esta mezcla se agitó a 20-25 °C durante 10 min y después se añadió agua (217 ml) gota a gota manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (217 ml), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se secó sobre hidruro cálcico (4,2 g) porción a porción y los sólidos se filtraron sobre Celite y se lavaron con diclorometano anhidro. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto 2010 (20 g, 98 %) como un sólido púrpura.

Esquema 3. Preparación del Compuesto 2018



Síntesis del compuesto 2012: Un matraz de tres bocas, de 22 l, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno se cargó con (S)-(-)-glicidol (1,0 kg, 13,5 mol) y DCM (3,0 l). Se añadieron imidazol (1,01 kg, 14,8 mol) y DMAP (84 g, 680 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de TBDMSCl (2,04 kg, 13,05 mol) en DCM (2,0 l) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y se analizó por TLC (heptano/EtOAc 9:1) que indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se purificó por un tapón de gel de sílice en dos lotes (gel de sílice: 6 kg cada uno) usando DCM como eluyente para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (2,2 kg, 86 % de rendimiento). El espectro de RMN ¹H era coherente con la estructura asignada del compuesto 2012.

Síntesis del compuesto 2013: Un matraz de múltiples bocas, de 72 l, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno se cargó con THF (5,5 l). Se añadió *n*-hexil litio (2,3 M en hexano, 5,3 l, 12,3 mol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C. La solución se enfrió a -20 °C y se añadió acetileno de TMS (1,98 l, 1,2 eq.) a < -50 °C. La reacción se agitó a < -55 °C durante 1 h y se añadió una solución de compuesto 2012 (2,2 kg, 11,66 mol) se añadió durante 75 min a < -55 °C, seguido de la adición de BF₃·Et₂O (1,44 l, 1,0 eq.) durante 110 min a < -55 °C. La reacción se agitó a < -60 °C durante 16 h y el análisis de TLC (heptano/EtOAc 9:1) indicó que la reacción se había completado. Se inactivó con una solución de salmuera saturada al 75 % (11 l, 5 vol) y se diluyó con MTBE (11 l, 5 vol). La capa orgánica se concentró hasta sequedad para producir un aceite incoloro (3,43 kg, > 100 % de rendimiento). El espectro de RMN ¹H era coherente con la estructura asignada del compuesto 2013.

Síntesis del compuesto 2014: Un matraz de múltiples bocas, de 72 l, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un embudo de adición con una entrada de nitrógeno se cargó con 2013 bruto (3,43 kg) y DCM (6,6 l). Se añadieron imidazol (1,19 kg, 17,5 mol) y DMAP (70 g, 580 mmol) y la reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió TBDPSCI (4,17 kg, 15,2 mol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se analizó por TLC (heptano/EtOAc 9:1) que indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se diluyó con heptanos (11 l) y se lavó con agua (2 × 11 l). La capa orgánica se concentró hasta sequedad para proporcionar el producto 2014 deseado como un aceite marrón pálido (8, 21 kg, > 100 rendimiento). El espectro de RMN ¹H era coherente con la estructura asignada del compuesto 2014.

Síntesis del compuesto 2015: Un matraz de múltiples bocas, de 72 l, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y una entrada de nitrógeno se cargó con compuesto 2014 bruto (8,21 kg, aproximadamente 11,7 mol) y DCM (15,3 l). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de CSA (2,72 kg, 11,7 mol) en MeOH (15,3 l) a < 10 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y se analizó por TLC (heptano/EtOAc 9:1) que indicó que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con TEA (1,18 kg, 11,7 mol) y se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó en heptanos (18,5 l) y se lavó con agua (2 × 18,5 l). La capa orgánica se purificó por un tapón de gel de sílice en cuatro lotes (gel de sílice: 5 kg cada uno) usando heptanos para eluir las impurezas y heptanos/EtOAc 4:1 para eluir el producto deseado. La fracción que contiene el producto se concentró hasta sequedad para proporcionar un aceite marrón pálido (3,38 kg, 70 % de rendimiento). El espectro

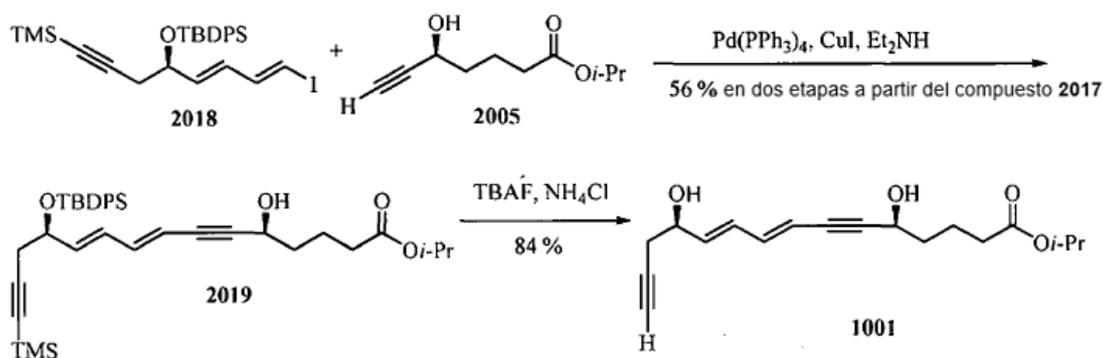
de RMN ^1H era coherente con la estructura asignada del compuesto **15**.

Síntesis del compuesto 2016: Un matraz de múltiples bocas, de 72 l, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, una manta calentadora y una entrada de nitrógeno se cargó con compuesto **2015** (3,38 kg, 8,2 mol) y DCM (16 l). Se enfrió a 0 °C y se añadieron DMSO (1,93 l) y TEA (3,97 l). Se añadió $\text{SO}_3\text{-pir}$ (3,93 kg, 24,6 mol) manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y se analizó por TLC (heptano/EtOAc 9:1) que indicó que la reacción se había completado. La reacción se lavó con ácido cítrico al 10 % (2 x 5 vol) y la capa orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en cuatro lotes con un tapón de gel de sílice (gel de sílice: 7 kg cada uno) usando EtOAc al 2 % en heptanos como eluyente para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo (2,0 kg, 59 % de rendimiento). Las fracciones mezcladas se combinaron y se concentraron hasta sequedad para producir un aceite amarillo (0,38 kg, rendimiento del 11 %). El espectro de RMN ^1H era coherente con la estructura asignada del compuesto **2016**.

Síntesis del compuesto 2017: Un matraz de tres bocas, de 22 l, de fondo redondo equipado con un agitador mecánico, una sonda de temperatura, una manta calentadora y una entrada de nitrógeno se cargó con compuesto **2016** (2,0 kg, contenía 1,42 kg de **2017** por ensayo de peso, 3,48 mol) y ACN (7,1 l). La mezcla de reacción se calentó hasta 30 °C y se añadió Ph_3PCHCHO (1,38 kg, 68,6 mmol) en porciones manteniendo la temperatura interna a <35 °C. La reacción se calentó a 30 °C durante 15 h y se analizó por RMN ^1H que indicó que la reacción se había completado. Se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en DCM (0,71 ml). La solución resultante se diluyó con heptanos (1,42 l) y se purificó por tapón de gel de sílice en dos lotes usando heptano/EtOAc 10:1 como eluyente para proporcionar el producto deseado como un aceite amarillo pálido (1,87 kg, 88 % de rendimiento). El espectro de RMN ^1H era coherente con la estructura asignada del compuesto **2017**.

Síntesis del compuesto 2018: Un matraz de 5 l, de tres bocas, de fondo redondo se calentó con una pistola de calor al vacío (133-1330 Pa, 1-10 torr) tres veces y se purgó en argón. Se añadió cloruro de cromo anhidro (100 g, 0,814 mol) y el matraz se calentó de nuevo al vacío tres veces. Se añadió tetrahidrofurano anhidro (1000 ml) y la suspensión resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión dio una exotermia a aproximadamente 30-35 °C durante este periodo y se volvió de un color verdoso. En un matraz separado, el compuesto **2017** (57 g, 0,131 mol) se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces. Se añadieron yodoformo (102 g, 0,273 mol) y tetrahidrofurano anhidro (700 ml) al compuesto **2017** en nitrógeno formando una solución amarilla. La solución se añadió después a la suspensión de cloruro de cromo por una cánula en nitrógeno durante 30 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de 30 min, TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó porción a porción con una mezcla de tiosulfato sódico (10 % en peso, 570 ml) y bicarbonato sódico saturado (570 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Se añadió MTBE (2000 ml), se separaron dos fases y la fase orgánica se lavó con salmuera (1140 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para dar **2018** bruto como un residuo verde con una relación e/Z de 8,8:1 por análisis de RMN ^1H . El material bruto se almacenó en dietilamina (40 ml) en el congelador durante toda la noche.

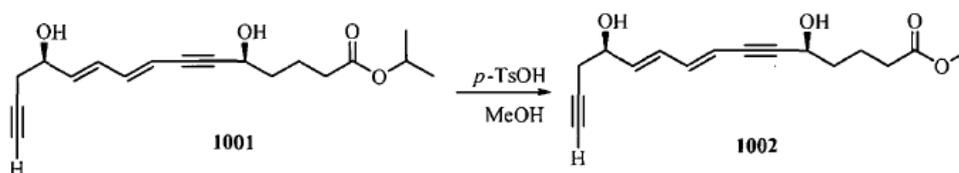
Esquema 4. Preparación del Compuesto 1001



Síntesis del compuesto 2019: Un matraz de 3 l, de tres cuellos, de fondo redondo se desgasificó y se purgó en nitrógeno. Al matraz se añadieron tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) 7,4 g, 6 mmol) y yoduro de cobre (2,5 g, 13 mmol). Una solución desgasificada de compuesto **2005** (24 g, 131 mol) en tetrahidrofurano anhidro (55 ml) se añadió en nitrógeno por una cánula a temperatura ambiente. Una solución desgasificada de compuesto **2018** (0,131 mol) en dietilamina (400 ml) y tetrahidrofurano anhidro (800 ml) se añadió después en nitrógeno por una cánula. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. En este punto la reacción se completó por análisis de HPLC. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y después se concentró a un residuo. Se añadió MTBE (700 ml) y la mezcla se suspendió durante 10 min; los sólidos se filtraron sobre un lecho empaquetado de Celite en un embudo de vidrio poroso. El filtrado se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró para dar **2019** (89 g, > 100 %) como un aceite marrón bruto que tenía una relación E/Z de 6,3:1 por análisis de RMN ^1H que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice seguido de cromatografía CombiFlash.

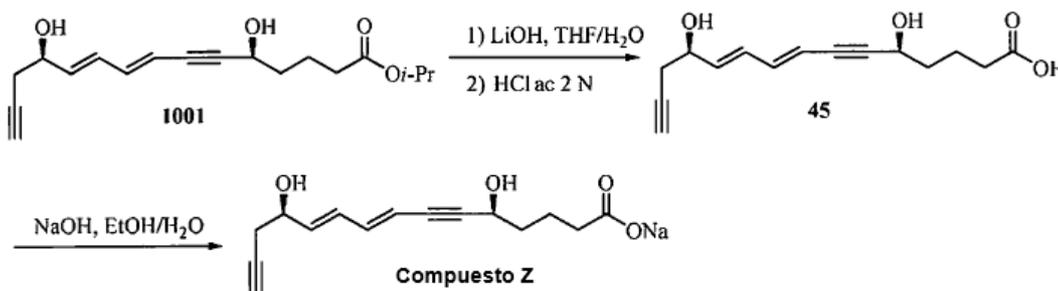
Síntesis del compuesto 1001: Un matraz de 5 l, de tres cuellos, de fondo redondo se cargó con intermedio **2019** (284,4 g, 0,46 mol), cloruro de amonio (74,2 g, 1,39 mol) y THF (850 ml). La mezcla se agitó y se enfrió a 5 °C usando un baño de hielo. Se añadió a la mezcla en agitación fluoruro de metrabutilamonio 1 M en THF (1,4 l) a través de un embudo de adición durante 15 min de tal manera que la temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 2 h en cuyo punto el análisis de TLC (acetato de etilo al 40 %/heptanos) mostró que no quedaba material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con éter de *tert*-butil metilo (1,4 l) y cloruro de amonio saturado (1,4 l) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado (1,4 l), se secó sobre sulfato amónico y se concentró para producir un aceite (271,4 g). El aceite se suspendió en heptanos al 20 %/acetato de etilo (200 ml) y se añadió diclorometano lentamente hasta que se formó una solución (aproximadamente 20 ml). La mezcla se purificó en gel de sílice (2 kg) eluyendo con acetato de etilo/heptanos al 20 % (16 l), acetato de etilo/heptanos al 30 % (8 l), acetato de etilo/heptanos al 40 % (20 l) y acetato de etilo/heptanos al 50 % (16 l). Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para producir **1001** (128,3 g, rendimiento del 91 %): HPLC 97,7 % (AUC), $t_R = 13,3$ min; el espectro de RMN ^1H era coherente con la estructura asignada del compuesto **1001** como se muestra en la Figura 5.

Esquema 5. Preparación del Compuesto 1002



Síntesis del compuesto 1002: A una solución de **1001** (35 g, 115 mmol) en MeOH (350 ml) se añadió *p*-TsOH·H₂O (4,38 g, 23 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 22 h y se diluyó con EtOAc (700 ml). La mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso al 5 % (3 × 100 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 × 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo oleaginoso se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/*n*-heptano 2:3) para dar **1002** (22,8 g, 71,7 %, 98,1 % (AUC) por HPLC) como un aceite amarillo claro. El espectro de RMN ^1H era coherente con la estructura asignada del compuesto **1002** como se muestra en la Figura 6.

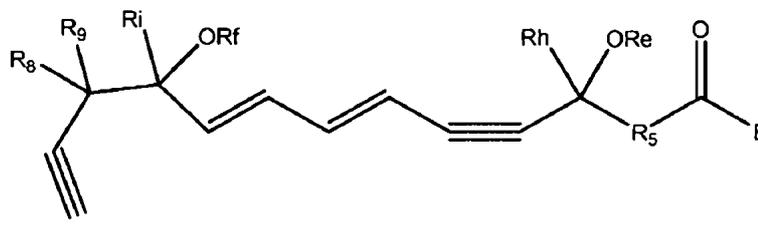
Esquema 6. Preparación del Compuesto Z



Síntesis del compuesto Z: Un matraz de 5 l, de tres bocas, de fondo redondo se cargó con **1001** [335 g, 1,1 mol], THF (5 vol) y agua (5 vol). Se añadió LiOH (52,7 g, 2,2 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se analizó por TLC que indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se extrajo con MTBE (2 × 5 vol) y la capa acuosa se ajustó a pH 4,4 usando HCl 2 N (900 ml). Se extrajo con MTBE (6 × 5 vol) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (5 vol), se secaron sobre Na₂SO₄, se diluyeron con etanol (10 vol) y se concentraron a cinco volúmenes. La solución de etanol resultante se enfrió a 0 °C y se añadió NaOH 6 N (1 eq). La reacción se agitó durante 1 h, se concentró hasta sequedad y se secó al vacío durante 18 h para producir un aceite amarillo (277 g, 88 % de rendimiento): HPLC 99,2 % (AUC), $t_R = 10,1$ min; el espectro de RMN ^1H era coherente con la estructura asignada del compuesto Z e indicó la presencia de etanol residual. El aceite marrón (277 g) se disolvió en agua (2 vol), se concentró hasta sequedad a 40 °C y se secó adicionalmente al vacío durante 18 h para proporcionar el producto deseado compuesto Z como un aceite marrón (279 g): HPLC 99,0 % (AUC), $t_R = 9,9$ min; el espectro de RMN ^1H era coherente con la estructura asignada del compuesto Z como se muestra en la Figura 7.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

10

Re y Rf se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, alcoxiacilo, aminoacilo), aminocarbonilo, alcoxicarbonilo o sililo;

E es isopropoxi;

Rh y Ri se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o heteroarilo;

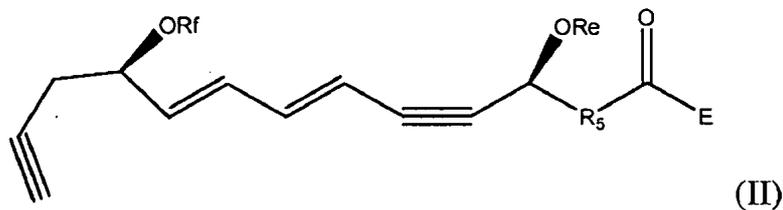
15

R₅ se selecciona de i-iv como sigue: i) CH₂CH(R₆)CH₂, donde R₆ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo, heteroarilo, flúor, hidroxilo o alcoxi; ii) CH₂C(R₆R₇)CH₂, donde R₆ y R₇ son cada uno independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, arilo o flúor o R₆ y R₇ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico; iii) CH₂OCH₂, CH₂C(O)CH₂ o CH₂CH₂; o iv) R₅ es un anillo carbocíclico, heterocíclico, arilo o heteroarilo; y

20

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, perfluoroalquilo, alcoxi, arilo o heteroarilo o R₈ y R₉ están conectados juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico.

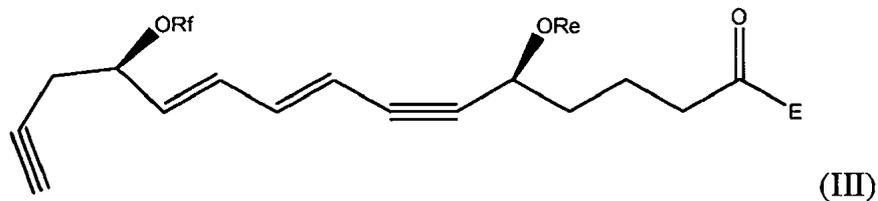
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa por la fórmula II,



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto se representa por la fórmula III,

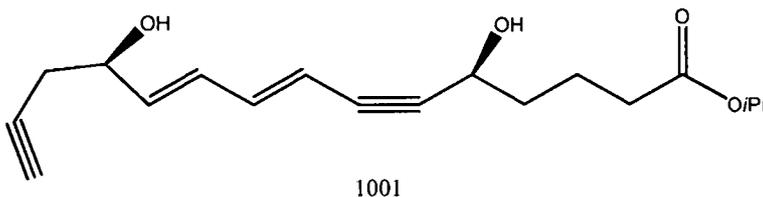


30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde el compuesto se representa por la fórmula 1001,

35



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 para su uso en un método para tratar o prevenir una afección oftálmica, comprendiendo dicho método administrar dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 6. El compuesto para su uso de la reivindicación 5, en donde el método comprende administrar a un ojo más de 2 microgramos al día del compuesto, tal como de 2 a 175 microgramos.
7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en donde la composición es una solución acuosa adecuada para la administración tópica a un ojo, teniendo la solución una concentración mayor de 30 microgramos/mililitro del compuesto, tal como una concentración de 30 microgramos/mililitro a 2000 microgramos/mililitro del compuesto.
- 15 9. La composición reivindicación 7, en donde la composición es una solución acuosa que tiene un pH en el intervalo de 5,5 a 7,4, adecuado para la administración tópica a un ojo, comprendiendo adicionalmente la composición uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición se **caracteriza por que** a) el compuesto representado por la fórmula 1001 está presente en una concentración por encima de 90 micromolar, b) la composición comprende adicionalmente uno o más tensioactivos, uno o más demulcentes y/o uno o más emulsionantes y/o c) la composición está sustancialmente libre de conservantes.
- 20 10. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, para su uso en un método para tratar o prevenir una afección oftálmica.
- 25 11. La composición para su uso de la reivindicación 10, en donde la afección oftálmica es ojos secos.
12. La composición para su uso de la reivindicación 10, en donde la afección oftálmica es una enfermedad ocular con un componente inflamatorio.
- 30 13. La composición para su uso de la reivindicación 10, en donde la afección oftálmica es conjuntivitis, en particular en donde la afección oftálmica es conjuntivitis alérgica.
14. La composición para su uso de la reivindicación 10, en donde la afección oftálmica es inflamación post-operatoria.
- 35 15. La composición para su uso de la reivindicación 10, en donde la inflamación post-operatoria es inflamación post-LASIK de la córnea.
16. La composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, en donde el método comprende administrar tópicamente a un ojo la composición farmacéutica.
- 40 17. La composición para su uso de las reivindicaciones 5 o 6 o la composición para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en donde el compuesto o la composición farmacéutica se administran una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día.
- 45 18. Un producto farmacéutico envasado para transportar gotas oculares a un ojo que necesita tratamiento para una afección oftálmica, en el que las gotas oculares comprenden el compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9.

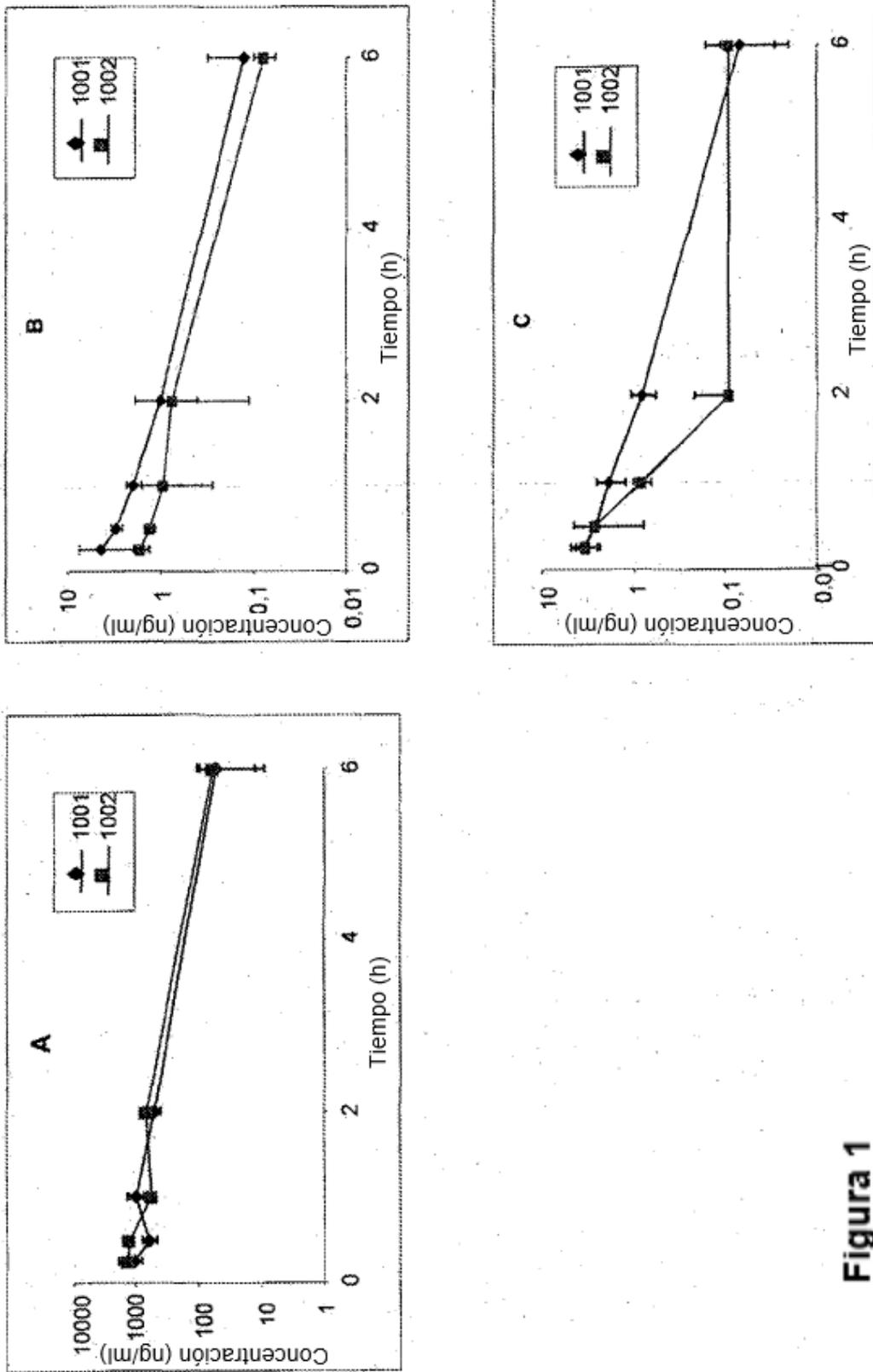


Figura 1

Figura 2

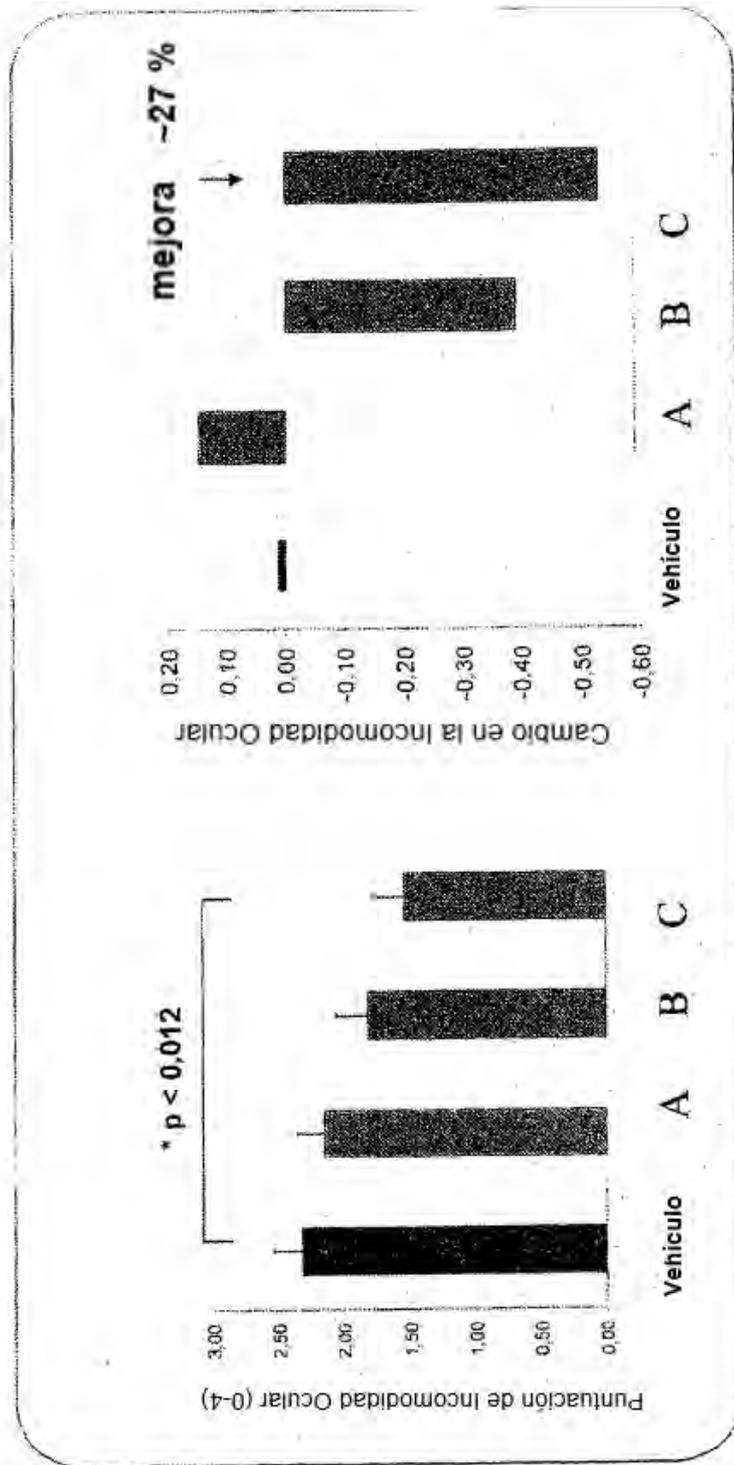


Figura 3

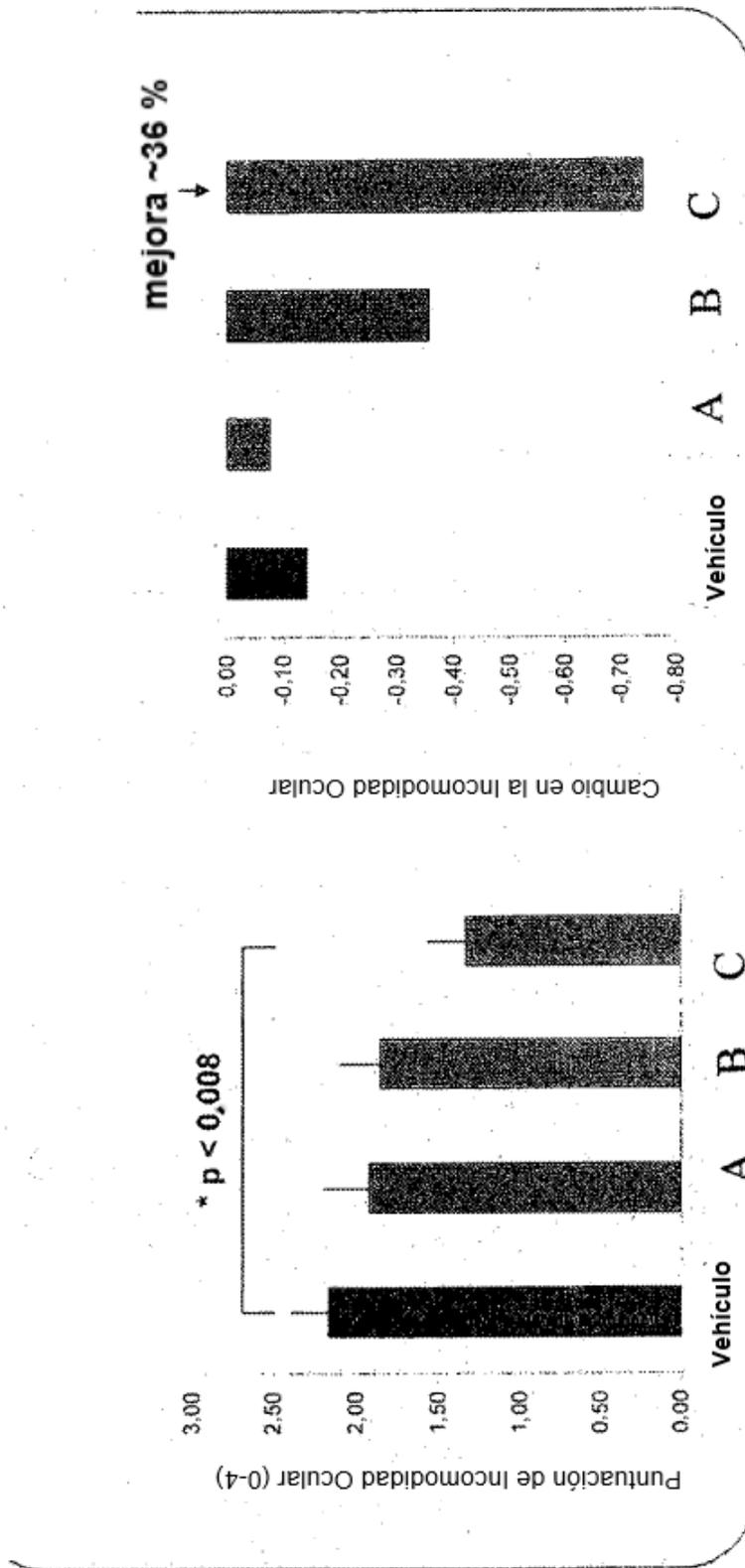


Figura 4

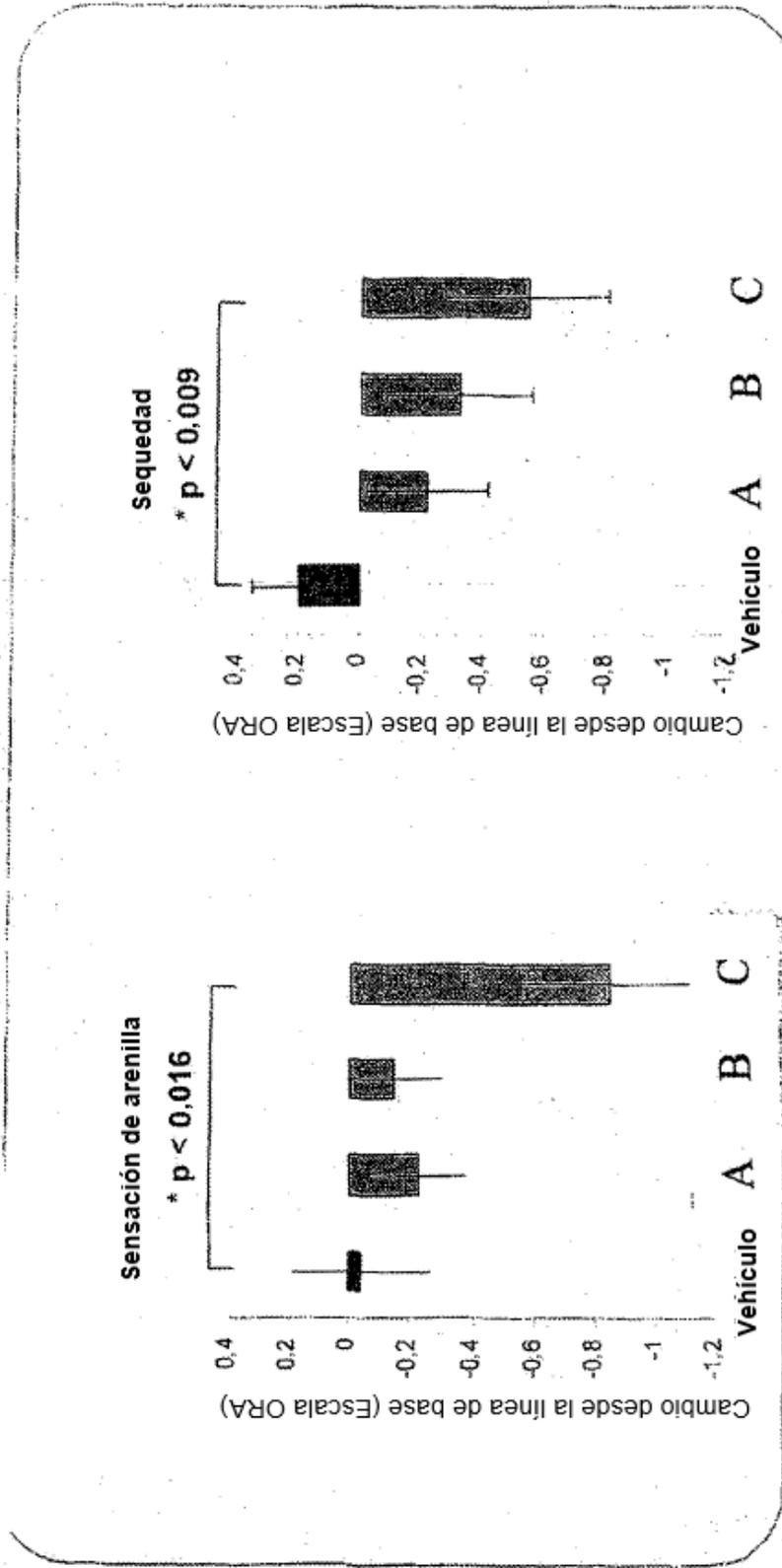


Figura 5

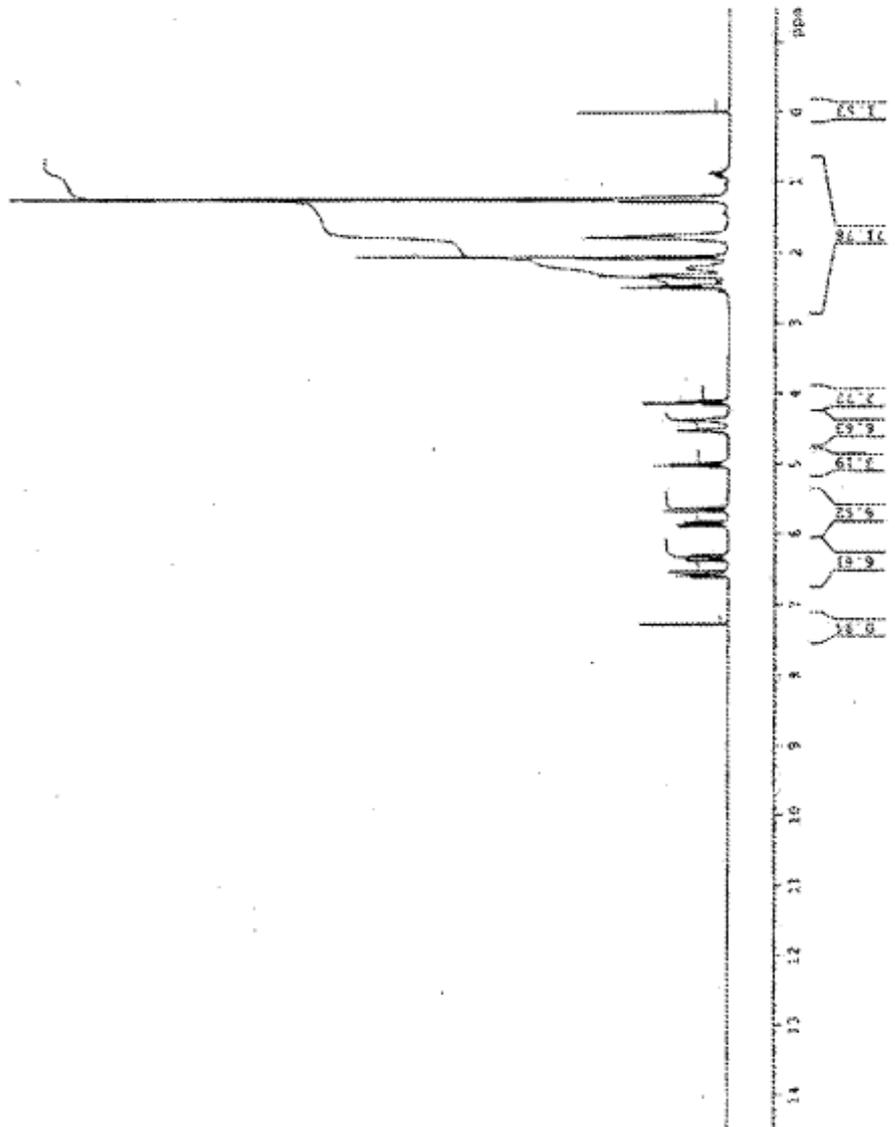


Figura 7

