

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 921**

51 Int. Cl.:

C07C 311/21 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2013 PCT/US2013/072303**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14085633**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2013 E 13805700 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2925718**

54 Título: **Biarilsulfonamidas sustituidas y sus usos**

30 Prioridad:

30.11.2012 US 201261732218 P

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

16.11.2018

73 Titular/es:

**NOVOMEDIX, LLC (100.0%)
11575 Sorrento Valley Road, Suite 210
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**FUNG, LEAH, M.;
SWINDLEHURST, CATHY, A.;
CHAN, KYLE, W.H. y
SULLIVAN, ROBERT, W.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 689 921 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

Biarilsulfonamidas sustituidas y sus usos

Campo

5 En la presente se proporcionan compuestos de biarilsulfonamida sustituidos, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos para su preparación y métodos para su uso. Los compuestos proporcionados en la presente son útiles para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de diversos trastornos, que incluyen cáncer, trastornos proliferativos y enfermedades mediadas por la angiogénesis.

Antecedentes

10 El cáncer es un importante problema de salud pública a nivel mundial; solo en EE. UU., aproximadamente 574.000 personas murieron de cáncer en 2010. Véase, por ejemplo, U.S. Mortality Data 2010, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention (2010). En la bibliografía médica se han descrito muchos tipos de cánceres. Los ejemplos incluyen cáncer de sangre, hueso, piel, pulmón, colon, mama, próstata, ovario, cerebro, riñón, vejiga, páncreas e hígado, entre otros. La incidencia del cáncer continúa en aumento a medida que la población general envejece y a medida que se desarrollan nuevas formas de cáncer. Siguen siendo necesarias
15 terapias eficaces para tratar a los sujetos con cáncer. El cáncer de mama es uno de los tipos más habituales de cáncer, en especial entre las mujeres. En EE. UU., se calcula que se producirán aproximadamente 230.000 nuevos casos de cáncer de mama y aproximadamente 40.000 muertes como consecuencia del cáncer de mama en 2012. Véase, por ejemplo, Breast Cancer Statistics, National Cancer Institute (2012), disponible en www.cancer.gov. Entre los diferentes tipos de cáncer de mama, el cáncer de mama triple negativo (negativo al receptor de estrógeno (RE)/receptor de progesterona/HER-2) es más agresivo que otros subtipos de cáncer de mama. No existe ninguna
20 terapia dirigida para el cáncer de mama triple negativo. El cáncer de mama triple negativo tiene la tasa más alta de recurrencia con resultado de muerte, aunque los tumores parecen responder inicialmente a la quimioterapia. Es evidente que es necesario desarrollar una terapia dirigida eficaz para el cáncer de mama triple negativo.

25 Los cambios en la síntesis de proteínas están conectados directamente con múltiples cánceres humanos. El inicio de la traducción está desregulado en muchos cánceres que incluyen, por ejemplo, linfoma, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer cervical y cáncer de próstata. Muchas proteínas que apoyan la alta tasa de crecimiento, proliferación y supervivencia de las células cancerosas son traducidas a partir de ARNm que tienen estructuras secundarias que presentan una dependencia mayor de factores de traducción limitadores de la velocidad, tales como el factor de inicio eucariótico 4E ("eukaryotic initiation factor 4E", eIF4E). La sobreexpresión de eIF4E en tumores puede ser una variable predictiva para la recaída en el
30 cáncer de mama, independientemente del estado nodal, y para la resistencia a fármacos en una quimioterapia adyuvante. Un alto porcentaje (>60%) de tumores de mama triple negativos expresan niveles elevados de eIF4E. El grupo de pacientes con niveles altos de eIF4E presenta una tasa de recurrencia 1,6 veces mayor y un aumento en 2,1 veces del riesgo relativo de muerte por cáncer. Unos niveles altos de eIF4E conducen la traducción de proteínas responsables del inicio y avance del cáncer, y se producen fenotipos agresivos y que permiten a los tumores una mejor supervivencia al tratamiento con radiación y la quimioterapia. Por tanto, sería deseable regular la traducción de proteínas en el cáncer, en particular, inhibir las etapas limitantes de la velocidad en la traducción de proteínas para controlar el crecimiento y la proliferación celular.

40 El eIF4E, el factor limitante de la velocidad para el inicio de la traducción de proteínas eucariótico, se expresa de modo ubicuo en múltiples líneas de células de cáncer de mama. La actividad y la disponibilidad de eIF4E son controladas, por ejemplo, por proteínas de unión, tales como 4E-BP1. La actividad de estas proteínas de unión es regulada, a su vez, por la fosforilación, en particular por mTOR. La sobreexpresión de eIF4E, junto con el inicio de la traducción potenciado concomitante, dirige la transformación celular y la tumorigénesis. El eIF4E es un punto de convergencia para muchas vías oncogénicas y es un factor clave para la malignidad en tejidos de cáncer humano y
45 en modelos de cáncer experimentales. En los fenotipos de mama malignos aparece una potenciación del inicio de la traducción. La sobreexpresión de eIF4E conduce a la angiogénesis y al avance del carcinoma de mama. Un aumento en eIF4E en 7 o más veces es un potente indicador de pronóstico independiente para la recaída y la muerte por cáncer de mama en estudios retrospectivos y prospectivos. Una terapia con oligonucleótidos antisentido que infrarregulan el eIF4E produjo una reducción *in vivo* del crecimiento tumoral en modelos de cáncer de próstata PC-3 y de cáncer de mama MDA-MB-231 en ratones. No se observó toxicidad cuando se encuentra 80% de inactivación en órganos fundamentales, lo cual sugiere que los tumores son más sensibles a la inhibición del inicio de la traducción que el tejido normal.

55 El factor de inicio de la traducción eIF4E y su proteína de unión 4E-BP1 son importantes efectores corriente abajo de la vía de PI3K/Akt/mTOR. La mTOR y otros miembros de la familia de PI3K/Akt/mTOR controlan el establecimiento y el mantenimiento de los fenotipos del cáncer. La vía de PI3K/Akt/mTOR se ha validado clínicamente como diana para terapias del cáncer. La sobreactivación de PI3K y Akt aparece en una amplia gama de tipos de tumores. PI3K cataliza la producción de fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato. Este lípido activa la Akt proteína quinasa que, a su vez, activa una cascada de respuestas que varían desde el crecimiento y la proliferación de células hasta la supervivencia y la motilidad. PTEN, una fosfatasa de especificidad dual, es un inhibidor de la vía de PI3K. Después

de p53, PTEN es la que presenta una mutación o delección más frecuente en tumores humanos. Se han desarrollado varios inhibidores de PI3K en ensayos clínicos. La mTOR controla el inicio de la traducción a través de la fosforilación y la inactivación de la proteína de unión 4E-BP, activando con ello el eIF4E. Es necesaria la activación del eIF4E para el inicio de la traducción de ARNm que tienen regiones 5'-no traducidas estructuradas largas. Cada vez más pruebas sugieren que mTOR, como regulador central del crecimiento y la proliferación de células, controla la biosíntesis de proteínas. La vía de mTOR controla la traducción de ARNm que codifican proteínas, tales como ciclina D1, c-Myc, y ornitina descarboxilasa, que son fundamentales para el avance del ciclo celular en G1 y el inicio de la fase S. La inhibición de mTOR produce la detención del ciclo celular en G1. La rapamicina, un inhibidor de mTOR, presenta una significativa actividad antitumoral contra muchas líneas de células tumorales en la selección de NCI, así como en seres humanos. Sin embargo, problemas de formulación, solubilidad y estabilidad han impedido el desarrollo de la rapamicina. Se han desarrollado análogos de la rapamicina para solucionar estos problemas que han ofrecido unos resultados prometedores en ensayos clínicos de fase II/III. Siguen siendo necesarios agentes terapéuticos para el cáncer alternativos que sean eficaces y seguros, por ejemplo, agentes que provoquen una inhibición máxima del crecimiento tumoral, que tengan una toxicidad mínima frente a células normales y que produzcan unos efectos secundarios mínimos en la diana en los sujetos tratados.

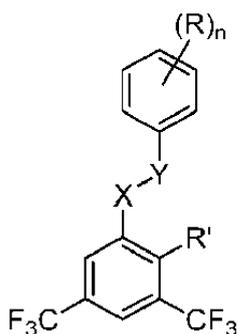
La activación excesiva y persistente de las células caracteriza al cáncer y a las enfermedades fibróticas. La fibrosis es la formación de un exceso de tejido conectivo fibroso en un órgano o un tejido en un proceso reparador o reactivo, que puede ser benigno (por ejemplo, curación de heridas) o patológico. El término fibrosis a menudo se emplea para indicar un estado patológico de exceso de depósito de tejido conectivo, que puede conducir a la pérdida de función y el fallo de un órgano. Durante la curación de heridas, los miofibroblastos son células especializadas que adquieren características del músculo liso (que incluyen la α -actina del músculo liso) y contribuyen de manera importante a la reparación del tejido. Los miofibroblastos pueden derivarse de fibroblastos, células epiteliales y células endoteliales, y se caracterizan por su capacidad para segregar matriz extracelular. Independientemente de su origen, TGF- β es el principal factor de crecimiento responsable de la diferenciación al fenotipo de miofibroblasto activado (J.L. Barnes, Y. Gorin, Myofibroblast Differentiation During Fibrosis: Role of NAD(P)H Oxidases, *Kidney Int.*, 2011, 79:944-956). Durante la reparación normal del tejido, los miofibroblastos se activan de una manera controlada y transitoria (Hinz B. *et al.*, Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling, *Am. J. Pathol.*, 2012, 180:1340-55). Sin embargo, la activación excesiva y persistente de miofibroblastos desempeña un papel clave en la enfermedad fibrótica y el cáncer. En la enfermedad fibrótica se acumula un gran número de miofibroblastos que son responsables de la producción incontrolada de matriz extracelular que conduce a la pérdida de función y el fallo de un órgano. Las enfermedades fibróticas incluyen una diversidad de entidades clínicas, que incluyen la fibrosis específica de órgano (corazón, hígado, pulmón, riñón, médula ósea, piel, páncreas), otras formas de fibrosis (retroperitoneal, nefrogénica y quística), y trastornos del tejido conectivo (aterosclerosis, cirrosis, escleroderma, queloides, enfermedad de Crohn y endometriosis). En el cáncer, el microentorno del estroma tumoral contiene un gran número de miofibroblastos, así como otras células, que en conjunto se denominan fibroblastos asociados al cáncer. Los fibroblastos asociados al cáncer desempeñan un papel principal en el inicio, el avance y la metástasis de tumores a través de la producción de una diversidad de factores de crecimiento, proteínas ECM y otros factores proangiogénicos y prometastásicos (Khamis Z.I., *et al.*, Active roles of tumor stroma in breast cancer metastasis, *Int. J. Breast Cancer*, 2012, 2012:574025).

El documento WO 2011/156321 describe compuestos de furanilo en métodos para tratar, prevenir o mejorar enfermedades mediadas por la traducción de proteínas dependiente de cierre, mediadas por eIF4E y/o mediadas por la vía del erizo.

Por tanto, los fármacos que inhiben la transición de fibroblastos a miofibroblastos tienen potencial para el tratamiento del cáncer, la prevención y el tratamiento de la metástasis, y el tratamiento de una diversidad de enfermedades fibróticas.

Sumario

En la presente se proporcionan compuestos de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos:



(I),

en la que R, R', X e Y se definen en la presente en otro punto. Los compuestos son útiles para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de diversos trastornos, tales como el cáncer y los trastornos proliferativos.

5 En la presente también se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos. En una realización, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación comprenden además uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización, las composiciones y las formas de dosificación proporcionadas en la presente comprenden además uno o más agentes activos adicionales tales como, por ejemplo, un agente terapéutico para el cáncer.

10 En la presente también se proporcionan compuestos para su uso en métodos para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de uno o más síntomas de un trastorno, tales como un cáncer o un trastorno proliferativo, en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos. En una realización, el sujeto es un ser humano. En la presente también se proporcionan usos de los compuestos o las composiciones proporcionados en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de diversos trastornos proporcionados en la presente. En la presente también se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, la prevención y/o la mejora de diversos trastornos proporcionados en la presente. Los trastornos que pueden tratarse, prevenirse y/o mejorarse incluyen, pero no se limitan a cáncer, trastornos proliferativos, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama ER+, o cáncer de mama ER-), síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin), carcinoma de células basales, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma, angiosarcoma, adenocarcinoma), cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, linfoma (por ejemplo, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso), tumores sólidos que no pueden ser retirados mediante cirugía, tumores sólidos localmente avanzados, tumores sólidos metastásicos, leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia mieloide crónica (LMC)), o tumores recurrentes o refractarios.

20 En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para inhibir o reducir la actividad de eIF4E. En una realización, la invención comprende alterar el complejo de eIF4F con un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos. En una realización, la invención comprende infrarregular el inicio de la traducción de proteínas con un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos.

Breve descripción de los dibujos

40 La figura 1 ilustra el efecto del compuesto 1 y el compuesto 2 sobre la inhibición de la actividad de la α -actina del músculo liso *in vitro* en fibroblastos de pulmón humanos normales ("normal human lung fibroblasts", NHLF).

La figura 2 ilustra el efecto del compuesto 2 y los compuestos 5 a 10 sobre la inhibición de la actividad de la α -actina del músculo liso *in vitro* en fibroblastos de pulmón humanos normales ("normal human lung fibroblasts", NHLF).

45 La figura 3 ilustra el efecto (por ejemplo, volumen tumoral promedio) del compuesto 1 sobre la inhibición *in vivo* del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de MDA-MB-231 para cáncer de mama en ratones atímicos.

La figura 4 ilustra el efecto (por ejemplo, porcentaje de cambio de peso) del compuesto 1 sobre la inhibición *in vivo* del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto MDA-MB-231 para cáncer de mama en ratones atímicos.

La figura 5 ilustra el efecto del compuesto 1 sobre la inhibición *in vivo* del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de MDA-MB-231 para cáncer de mama en ratones atímicos durante la fase de retirada del fármaco.

- 5 La figura 6 ilustra el efecto (por ejemplo, tamaño tumoral promedio) del compuesto 1 y 2 sobre la inhibición *in vivo* del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de MDA-MB-231 para cáncer de mama en ratones atímicos.

Descripción detallada

- 10 A menos que se indique lo contrario, todos los términos y expresiones técnicos y científicos empleados en la presente tienen el mismo significado que el que entienden habitualmente los expertos en la técnica.

A. Definiciones

Tal como se emplea en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, los artículos indefinidos "un" y "una" y los artículos definidos "el" y "la" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

- 15 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular, según lo determinan los expertos en la técnica, que depende en parte del modo en que se mide o se determina el valor. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" significa dentro de 1, 2, 3 o 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, el término "aproximadamente" significa dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, o 0,05% de un valor o intervalo dado.

- 20 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal o ramificado. El término "alquilo" también incluye alquilo lineal y ramificado, a menos que se indique lo contrario. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal que tiene de 1 a 20 (C₁₋₂₀), de 1 a 15 (C₁₋₁₅), de 1 a 12 (C₁₋₁₂), de 1 a 10 (C₁₋₁₀), o de 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Tal como se emplean en la presente, los grupos alquilo lineales C₁₋₆ y ramificados C₃₋₆ también se denominan "alquilo inferior". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo (que incluyen todas las formas isómeras), n-propilo, isopropilo, butilo (que incluyen todas las formas isómeras), n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo (que incluyen todas las formas isómeras), y hexilo (que incluyen todas las formas isómeras). Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente saturado lineal de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente saturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En una realización, el alquilo tiene de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀), o de 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono. En una realización, el alquilo tiene de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. En una realización, el alquilo tiene de 2 a 6 (C₂₋₆), de 2 a 5 (C₂₋₅), de 2 a 4 (C₂₋₄), de 2 a 3 (C₂₋₃), de 3 a 6 (C₃₋₆), de 3 a 5 (C₃₋₅), de 3 a 4 (C₃₋₄), de 4 a 6 (C₄₋₆), de 4 a 5 (C₄₋₅), o de 5 a 6 (C₅₋₆) átomos de carbono.

- 35 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado que contiene uno o más, en una realización de uno o cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El término "alqueno" también incluye radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans" o, como alternativa, configuraciones "E" y "Z", según aprecian los expertos en la técnica. Tal como se emplea en la presente, el término "alqueno" incluye alqueno lineal y ramificado, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, alqueno C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alqueno es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀), o de 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo, y 4-metilbutenilo.

- 40 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "alquino" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado que contiene uno o más, en una realización de uno o cinco, triples enlaces carbono-carbono. El término "alquino" también incluye alquino lineal y ramificado, a menos que se indique lo contrario. En ciertas realizaciones, el alquino es un radical hidrocarbonado monovalente lineal de 2 a 20 (C₂₋₂₀), de 2 a 15 (C₂₋₁₅), de 2 a 12 (C₂₋₁₂), de 2 a 10 (C₂₋₁₀), o de 2 a 6 (C₂₋₆) átomos de carbono, o un radical hidrocarbonado monovalente ramificado de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 6 (C₃₋₆) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero no se limitan a etinilo (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH). Por ejemplo, alquino C₂₋₆ se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente insaturado lineal de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarbonado monovalente insaturado ramificado de 3 a 6 átomos de carbono.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente con puente y/o sin puente saturado cíclico. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C₃₋₂₀), de 3 a 15 (C₃₋₁₅), de 3 a 12 (C₃₋₁₂), de 3 a 10 (C₃₋₁₀), o de 3 a 7 (C₃₋₇) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo, y adamantilo.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "heteroalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado cíclico o de cadena lineal o ramificada estable, o sus combinaciones, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o los heteroátomos de O, N y S pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. El heteroátomo Si puede estar colocado en cualquier posición del grupo heteroalquilo, que incluye la posición en la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. El heteroátomo O, N, o S no puede estar colocado en la posición en la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. El heteroátomo O, N, o S puede estar colocado en la posición externa distal a la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, y -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃ y -CH₂-O-Si(CH₃)₃. En el término "heteroalquilo" también se incluye los radicales descritos como "heteroalquilenos" y "heterocicloalquilo". El término "heteroalquilenos", por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un heteroalquilo, cuyos ejemplos son -CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂- y -CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Además, para grupos conectores de heteroalquilenos, así como para todos los demás grupos conectores proporcionados en la presente, no se presupone ninguna orientación del grupo conector.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o un grupo aromático monovalente multicíclico que contiene al menos un anillo hidrocarbonado aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C₆₋₂₀), de 6 a 15 (C₆₋₁₅), o de 6 a 10 (C₆₋₁₀) átomos del anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftilo, fluorenilo, azulenilo, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo, y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, en los que uno de los anillos es aromático y los otros pueden estar saturados, parcialmente insaturados o ser aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo, o tetrahidronaftilo (tetalinilo). En ciertas realizaciones, el arilo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. En ciertas realizaciones, el alquilo y el arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o un grupo aromático multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en el que al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, y N. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S y/o uno a cuatro átomos N, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea de cuatro o menos y que cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos del anillo. Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, tetrazolilo, triazinilo, y triazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no se limitan a benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzopiranilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, furopiridilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, indolizinilo, indolilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxazolopiridinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piridopiridilo, pirrolopiridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, tiadiazolopirimidilo, y tienopiridilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero no se limitan a acridinilo, benzindolilo, carbazolilo, dibenzofuranilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenantridinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, y xantenilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterocíclico" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico y/o un sistema de anillo multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en el que al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, S, o N, y el resto de los átomos de carbono del anillo son átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos del anillo. En ciertas realizaciones, el heterociclilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico que puede incluir un sistema de anillo condensado o con puente, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos pueden estar parcial o totalmente saturados o ser aromáticos. El heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que produzca una estructura estable. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a azepinilo,

5 benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzofuranonilo, benzopiranonilo, benzopiranoilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiopiranoilo, benzoxazinilo, β -carbolinilo, cromanoilo, cromonilo, cinnolinilo, cumarinaoilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobenzisotiazinilo, dihidrobenzisoxazinilo, dihidrofurilo, dihidroisoindolilo, dihidropiranoilo, dihidropirazolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dioxolanoilo, 1,4-ditianoilo, furanoilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanoilo, isocumarinaoilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinoilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranoilo, piperazinoilo, piperidinilo, 4-piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinoilo, tiazolidinilo, tetrahidroquinolinilo, y 1,3,5-tritianoilo. En ciertas realizaciones, el radical heterocíclico puede estar
10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "halógeno", "haluro" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y/o yodo.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrógeno" incluye el protón (^1H), el deuterio (^2H), el tritio (^3H) y/o sus mezclas.

15 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "opcionalmente sustituido" significa que un grupo, tal como heteroalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, por ejemplo, de (a) alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} y aralquilo C_{7-15} , heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^1 ; y (b) halo, ciano ($-\text{CN}$), nitro ($-\text{NO}_2$), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,
20 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OC}(=\text{NR}^a)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{C}(=\text{NR}^d)\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, and $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, en los que cada R^a , R^b , R^c , y R^d es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo o heterociclilo, cada uno opcionalmente
25 sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^1 ; o (iii) R^b y R^c junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heteroarilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con uno o más, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes Q^1 .

En una realización, cada Q^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en (a) ciano, halo, y nitro; y (b) alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo y heterociclilo; y
30 (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OC}(=\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^h$, $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{C}(=\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$; en los que cada R^e , R^f , R^g , y R^h es independientemente (i) hidrógeno; (ii) alquilo C_{1-6} , alquenoilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo C_{6-14} , aralquilo C_{7-15} , heteroarilo, o heterociclilo; o (iii) R^f y R^g junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heteroarilo o heterociclilo.
35

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos no tóxicos adecuados incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como, pero sin limitarse a ácido acético, algínico, antranílico, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico,
40 cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, glucónico, glutámico, glucorónico, galacturónico, glicídico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, propiónico, fosfórico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares. En algunas realizaciones, la sal se forma a partir del ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico o sulfúrico. En una realización, la sal se forma a partir de una sal clorhidrato.

45 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "hidrato" significa un compuesto proporcionado en la presente, o una de sus sales, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en la presente, o una de sus sales, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato (por ejemplo, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).
50

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" incluye todos los compuestos enantioméricamente/estereoméricamente puros y compuestos enantioméricamente/estereoméricamente enriquecidos proporcionados en la presente.

55 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente pura" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y está sustancialmente exenta de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral estará sustancialmente exenta del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición

estereoméricamente pura de un compuesto que tiene dos centros quirales estará sustancialmente exenta de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, más de aproximadamente 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, o más de aproximadamente 99% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 1% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "estereoméricamente enriquecida" significa una composición que comprende más de aproximadamente 55% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 60% en peso de un estereoisómero de un compuesto, más de aproximadamente 70% en peso o más de aproximadamente 80% en peso de un estereoisómero de un compuesto.

Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "enantioméricamente pura" significa una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tiene un centro quiral. De modo similar, la expresión "enantioméricamente enriquecida" significa una composición estereoméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral.

En ciertas realizaciones, tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, "ópticamente activo" y "enantioméricamente activo" se refiere a una colección de moléculas que tiene un exceso enantiomérico no menor que aproximadamente 50%, no menor que aproximadamente 70%, no menor que aproximadamente 80%, no menor que aproximadamente 90%, no menor que aproximadamente 91%, no menor que aproximadamente 92%, no menor que aproximadamente 93%, no menor que aproximadamente 94%, no menor que aproximadamente 95%, no menor que aproximadamente 96%, no menor que aproximadamente 97%, no menor que aproximadamente 98%, no menor que aproximadamente 99%, no menor que aproximadamente 99,5%, o no menor que aproximadamente 99,8%. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende aproximadamente 95% o más del enantiómero deseado y aproximadamente 5% o menos del enantiómero menos preferido basándose en el peso total del racemato en cuestión.

Cuando se describe un compuesto ópticamente activo se emplean los prefijos *R* y *S* para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su centro o centros quirales. Se emplean (+) y (-) para indicar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que un plano de luz polarizada es rotado por el compuesto ópticamente puro. El prefijo (-) indica que el compuesto es levorrotatorio, es decir, el compuesto rota el plano de la luz polarizada hacia la izquierda o en contra de las manecillas del reloj. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorrotatorio, es decir, el compuesto rota el plano de la luz polarizada hacia la derecha o en la dirección de las manecillas del reloj. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) o (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, *R* o *S*.

Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, los términos "composición" y "formulación" y la expresión "forma de dosificación" incluyen productos que comprenden el ingrediente o ingredientes especificados (en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto o productos que surjan, directa o indirectamente, de la combinación del ingrediente o ingredientes especificados en la cantidad o cantidades especificadas.

Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, las expresiones "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refieren a un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptables, tales como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente, o material encapsulante. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica, y es adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones en correspondencia con una proporción de beneficio/riesgo razonable. En una realización, "farmacéutico" o "farmacéuticamente aceptable" significa que cualquier diluyente, excipiente o vehículo en la composición, la formulación o la forma de dosificación es compatible con los otros ingredientes y no es perjudicial para el receptor. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, Rowe *et al.*, eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association, 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª edición, Ash y Ash eds., Gower Publishing Company, 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2ª edición, Gibson ed., CRC Press LLC, Boca Ratón, FL, 2009.

Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, las expresiones "ingrediente activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir, gestionar o mejorar uno o más síntomas de un

trastorno, una afección o una enfermedad. Tal como se emplea en la presente, un "ingrediente activo" y una "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en la presente.

5 Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "fármaco" y las expresiones "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o a una composición farmacéutica de este, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir, gestionar o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, una afección o una enfermedad.

10 Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, los términos "tratar", "trata" y "tratamiento" se refieren a la erradicación o la mejora de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. En ciertas realizaciones, los términos se refieren a minimizar la propagación o el agravamiento de la enfermedad o el trastorno que resulta de la administración de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos a un sujeto con dicha enfermedad o trastorno. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de un compuesto o una forma de dosificación proporcionados en la presente con o sin uno o más agentes activos adicionales tras el diagnóstico o la aparición de síntomas de la enfermedad concreta.

15 Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, los términos "prevenir", "previene" y "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, la recurrencia o la propagación de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más de sus síntomas. En ciertas realizaciones, los términos se refieren al tratamiento con un compuesto o una forma de dosificación proporcionados en la presente, o a la administración de un compuesto o una forma de dosificación proporcionados en la presente, con o sin uno o más agentes activos adicionales antes de la aparición de los síntomas, en particular a pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o los trastornos proporcionados en la presente. Los términos incluyen la inhibición o la reducción de un síntoma de la enfermedad concreta. En ciertas realizaciones, los sujetos con una historia familiar de una enfermedad son candidatas potenciales para regímenes preventivos. En ciertas realizaciones, los sujetos con una historia familiar de síntomas recurrentes también son candidatos potenciales para la prevención. A este respecto, el término "prevención" puede emplearse de modo intercambiable con la expresión "tratamiento profiláctico".

20 Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, los términos "gestionar", "gestiona" y "gestión" se refieren a prevenir o frenar el avance, la propagación o el agravamiento de una enfermedad o un trastorno, o de uno o más de sus síntomas. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no producen la cura de la enfermedad o el trastorno. A este respecto, el término "gestión" incluye tratar un paciente que ha sufrido la enfermedad concreta para intentar prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad.

25 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la "mejora" de los síntomas de un trastorno concreto mediante la administración de una composición farmacéutica concreta se refiere a cualquier disminución, tanto permanente como temporal, tanto duradera como transitoria, que puede atribuirse o que está asociada con la administración de la composición.

30 Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto significan una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de una enfermedad o un trastorno, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, por sí solo o en combinación con una o más terapias distintas, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o la gestión de la enfermedad o el trastorno. Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" pueden incluir una cantidad que mejora la terapia global, que reduce, retrasa o evita los síntomas o causas de una enfermedad o un trastorno, o que potencia la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

35 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o un trastorno, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad del agente terapéutico, por sí solo o en combinación con una o más terapias distintas, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la profilaxis global o que potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

40 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "sujeto" se define en la presente para incluir animales, tales como mamíferos que incluyen, pero no se limitan a primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones específicas, el sujeto es un ser humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se emplean en la presente de modo intercambiable en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un ser humano.

45 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, un "tumor" se refiere a cualquier crecimiento y proliferación de células neoplásicas, tanto malignas como benignas, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, "neoplásico"

se refiere a cualquier forma de crecimiento celular desregulado o no regulado, tanto maligno como benigno, que provoca un crecimiento anómalo de un tejido. Así, las "células neoplásicas" incluyen células malignas y benignas que presentan un crecimiento celular desregulado o no regulado.

5 Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza generalmente por un crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a linfoma, leucemia, y tumores sólidos, tales como, por ejemplo, cáncer de pulmón.

10 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término enfermedad o trastorno "proliferativo" se refiere a la proliferación celular no deseada de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular que provoca un perjuicio (es decir, malestar o disminución de la esperanza de vida) al organismo multicelular. Por ejemplo, tal como se emplea en la presente, una enfermedad o un trastorno proliferativo incluye trastornos neoplásicos y otros trastornos proliferativos.

15 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "cáncer de mama triple negativo" se refiere a subtipos específicos de cáncer de mama que son clínicamente negativos para la expresión de la proteína del receptor de estrógeno (RE), del receptor de progesterona (RP) y del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano ("human epidermal growth factor receptor 2", HER2). Estos subtipos de cáncer de mama en general se diagnostican basándose en la presencia o la falta de tres receptores conocidos por estimular la mayoría de los cánceres de mama: los receptores de estrógeno, los receptores de progesterona y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Ninguno de estos receptores se encuentran en pacientes diagnosticados con cáncer de mama triple negativo. En otras palabras, un diagnóstico de cáncer de mama triple negativo significa que el tumor que agrede es negativo al receptor de estrógeno, negativo al receptor de progesterona y negativo a HER2.

20 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "recaída" se refiere a una situación en la que un sujeto que ha presentado una remisión del cáncer después de una terapia vuelve a tener células de cáncer.

25 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "refractario" o "resistente" se refiere a una circunstancia en la que un sujeto, incluso tras un tratamiento intensivo, presenta células de cáncer residuales en el cuerpo.

30 Tal como se emplea en la presente y a menos que se indique lo contrario, la expresión "resistencia a fármacos" se refiere a la condición en la que una enfermedad no responde al tratamiento con uno o más fármacos. La resistencia a fármacos puede ser intrínseca, lo cual significa que la enfermedad nunca ha respondido al fármaco o a los fármacos, o puede ser adquirida, lo cual significa que la enfermedad deja de responder a uno o más fármacos a los cuales la enfermedad había respondido previamente. En ciertas realizaciones, la resistencia a fármacos es intrínseca. En ciertas realizaciones, la resistencia a fármacos es adquirida.

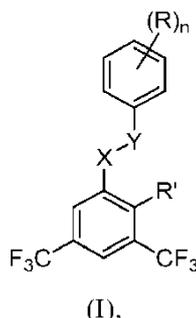
35 Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, las expresiones "agente anticáncer" o "agente terapéutico para el cáncer" incluyen agentes antiproliferativos y agentes quimioterapéuticos que incluyen, pero no se limitan a antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluoro-uracilo, metotrexato, fludarabina, citarabina (también conocida como citosina arabinósido o Ara-C), y citarabina a dosis alta), agentes antimicrotúbulos (por ejemplo, vinca-alcáloides, tales como vincristina y vinblastina; y taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, cloranbucilo, ciclofosfamida, melfalano, ifosfamida, carmustina, azacitidina, descitabina, busulfano, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, y nitrosoureas, tales como carmustina, lomustina, biscloroetilnitrosourea, e hidroxiurea), agentes de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino (JM-216), y CI-973), antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina y daunorubicina), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, bleomicina, idarubicina, adriamicina, daunomicina (también conocida como daunorubicina, rubidomicina, o cerubidina), y mitoxantrona), inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, etopósido y camptotecinas), antagonistas de purina o antagonistas de pirimidina (por ejemplo, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, clofarabina, y gemcitabina), agentes de maduración celular (por ejemplo, trióxido de arsénico y tretinoína), inhibidores de enzimas de reparación del ADN (por ejemplo, podofilotoxinas, etopósido, irinotecano, topotecano, y tenipósido), enzimas que evitan la supervivencia celular (por ejemplo, asparaginasa y pegaspargasa), inhibidores de la histona desacetilasa (por ejemplo, vorinostat), cualquier otro agente citotóxico (por ejemplo, estramustina fosfato, dexametasona, prednimustina, y procarbazona), hormonas (por ejemplo, dexametasona, prednisona, metilprednisolona, tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, gemtuzumab ozogamicina, alemtuzumab, rituximab, e itrio-90-ibritumomab tiuxetano), inmunomoduladores (por ejemplo, talidomida y lenalidomida), inhibidores de la Bcr-Abl quinasa (por ejemplo, AP23464, AZD0530, CGP76030, PD180970, SKI-606, imatinib, BMS354825 (dasatinib), AMN107 (nilotinib), y VX-680), agonistas o antagonistas de hormonas, agonistas parciales o antagonistas parciales, inhibidores de quinasa, cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones, interleuquinas, y factor de necrosis tumoral), hipertermia y crioterapia, y agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos). En una realización, el agente anticáncer o agente terapéutico

para el cáncer es un agente citotóxico, un antimetabolito, un antifolato, un inhibidor de HDAC, tal como MGCD0103 (conocido anteriormente como *N*-(2-aminofenil)-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)metil)benzamida), un agente intercalante del ADN, un agente reticulante del ADN, un agente alquilante del ADN, un agente de ruptura del ADN, un inhibidor de topoisomerasa, un inhibidor de CDK, un inhibidor de JAK, un agente antiangiogénico, un inhibidor de Bcr-Abl, un inhibidor de HER2, un inhibidor de EGFR, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de PDGFR, un inhibidor de HGFR, un inhibidor de IGFR, un inhibidor de c-Kit, un inhibidor de la vía de Ras, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de quinasas de transporte dirigido múltiple, un inhibidor de mTOR, un antiestrógeno, un antiandrógeno, un inhibidor de aromatasas, un análogo de somatostatina, un modulador de RE, un agente antitubulina, un vinca-alcaloide, un taxano, un inhibidor de HSP, un antagonista suavizado, un inhibidor de telomerasa, un inhibidor de COX-2, un agente antimetastásico, un inmunosupresor, un compuesto biológico, tal como anticuerpos, y terapias hormonales.

Tal como se emplean en la presente y a menos que se indique lo contrario, el término "coadministración" y la expresión "en combinación con" incluyen la administración de dos o más agentes terapéuticos de modo simultáneo, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos entre ellos a menos que se indiquen. En una realización, los agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del sujeto al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una realización, los agentes terapéuticos están en la misma composición o forma de dosificación unitaria. En otras realizaciones, los agentes terapéuticos están en composiciones o formas de dosificación unitarias distintas. En ciertas realizaciones, un primer agente puede administrarse antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas antes), fundamentalmente al mismo tiempo o después (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración de un segundo agente terapéutico.

B. Compuestos

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (I):



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

X es NH, e Y es S(O)₂; o X es S(O)₂, e Y es NH;

R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alquinoxilo(C₂-C₈), alquinoxilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquinoxilo(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquinoxilo, alquinoxilo, cicloalquilo y cicloalquinoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

n es 2, 3, o 4;

cada vez que R aparece, este es independientemente alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros;

con la condición de que el compuesto no es ninguno de *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,4-dimetilbencensulfonamida, *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,5-dimetilbencensulfonamida, *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3,4-dimetilbencensulfonamida, *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,4,6-trimetilbencensulfonamida, *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,3,5,6-tetrametilbencensulfonamida, *N*-(2,6-dimetilfenil)-3,5-bis(trifluorometil)bencensulfonamida, *N*-(3,5-dimetilfenil)-3,5-bis(trifluorometil)bencensulfonamida, y *N*-(2-isopropil-6-

metilfenil)-3,5-bis(trifluorometil)bencensulfonamida.

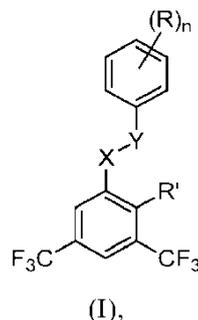
En una realización de un compuesto de fórmula (I), X es NH, e Y es S(O)₂. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), X es S(O)₂, e Y es NH. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueniloxi(C₂-C₈), alquiniloxi(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquiloxi(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo y cicloalquiloxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈), o alcoxi(C₁-C₈), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C₁-C₄), CF₃, o OCF₃. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno o metilo. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), R' es metilo. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), R' es Cl. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es Br.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), n es 2. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), n es 3. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), n es 4. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), n es 2 o 3. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), n es 3 o 4.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), cada vez que R aparece, este es independientemente alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈). En una realización de un compuesto de fórmula (I), cada vez que R aparece, este es independientemente alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (I), cada vez que R aparece, este es independientemente metilo, etilo, isopropilo, o terc-butilo. En una realización de un compuesto de fórmula (I), cada vez que R aparece, este es independientemente isopropilo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (I):

25



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

30 X es NH, e Y es S(O)₂; o X es S(O)₂, e Y es NH;

R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueniloxi(C₂-C₈), alquiniloxi(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquiloxi(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo y cicloalquiloxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

35 n es 2, 3, o 4;

cada vez que R aparece, este es independientemente alquilo(C₂-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

40 R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros, con la condición descrita anteriormente.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), X es NH, e Y es S(O)₂. En una realización de un compuesto de fórmula (I), X es S(O)₂, e Y es NH.

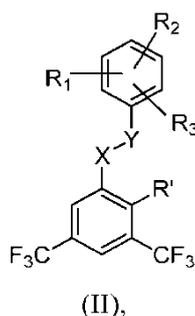
En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-

5 C₈), alquilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquinox(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinox, alcoxi, alquenilo, alquinox, cicloalquilo y cicloalquinox están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈), o alcoxi(C₁-C₈), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C₁-C₄), CF₃, o OCF₃. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno o metilo. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es hidrógeno. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), R' es metilo. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), R' es Cl.

En una realización de un compuesto de fórmula (I), n es 2. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), n es 3. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), n es 4. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), n es 2 o 3. En otra realización de un compuesto de fórmula (I), n es 3 o 4.

15 En una realización de un compuesto de fórmula (I), cada vez que R aparece, este es independientemente alquilo(C₂-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈). En una realización de un compuesto de fórmula (I), cada vez que R aparece, este es independientemente alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (I), cada vez que R aparece, este es independientemente etilo o isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (I), cada vez que R aparece, este es independientemente isopropilo.

20 En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (II):



25 o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

X es NH, e Y es S(O)₂; o X es S(O)₂, e Y es NH;

30 R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alquenilo, alquinox, alquinox, alquinox, cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquinox(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinox, alquinox, alquinox, alquinox, cicloalquilo y cicloalquinox están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

R₁ es independientemente alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈);

R₂ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

R₃ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

35 R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclo de 3 a 7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros.

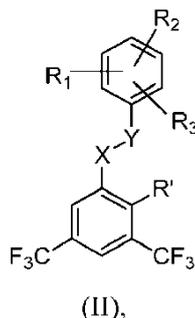
En una realización de un compuesto de fórmula (II), X es NH, e Y es S(O)₂. En otra realización de un compuesto de fórmula (II), X es S(O)₂, e Y es NH.

40 En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alquenilo, alquinox, alquinox, alquinox, cicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquinox(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinox, alquinox, alquinox, alquinox, cicloalquilo y cicloalquinox están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈), o alcoxi(C₁-C₈), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno,

halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄), en los que el alquilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C₁-C₄), CF₃, o OCF₃. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno o metilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno. En otra realización de un compuesto de fórmula (II), R' es metilo. En otra realización de un compuesto de fórmula (II), R' es Cl. En una realización de un compuesto de fórmula (I), R' es Br.

En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₁ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₁ es metilo, etilo o isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₂ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₂ es metilo, isopropilo, o terc-butilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₃ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₃ es metilo, etilo o isopropilo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (II):



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

X es NH, e Y es S(O)₂; o X es S(O)₂, e Y es NH;

R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquinox(C₃-C₈), en los que el alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alqueno(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), cicloalquilo y cicloalquinox están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros, con las condiciones descritas anteriormente.

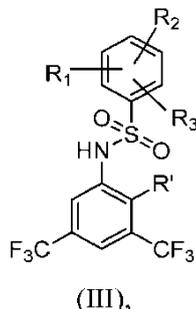
En una realización de un compuesto de fórmula (II), X es NH, e Y es S(O)₂. En otra realización de un compuesto de fórmula (II), X es S(O)₂, e Y es NH.

En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquinox(C₃-C₈), en los que el alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alqueno(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), cicloalquilo y cicloalquinox están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈), o alcoxi(C₁-C₈), en los que el alquilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi (C₁-C₄), en los que el alquilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C₁-C₄), CF₃, o OCF₃. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno o metilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R' es hidrógeno. En otra realización de un compuesto de fórmula (II), R' es metilo. En otra realización de un compuesto de fórmula (II), R' es Cl.

En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈). En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₁ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₁ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₂ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₂ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II), R₃ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de

fórmula (II), R₃ es isopropilo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (III):



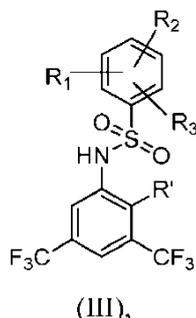
5

o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que R', R₁, R₂, y R₃ son cada uno como se define en la presente, con las condiciones descritas anteriormente.

10 En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₁ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₁ es metilo, etilo o isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₂ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₂ es metilo, isopropilo, o terc-butilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₃ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₃ es metilo, etilo o isopropilo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (III):

15



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

20 R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

25 R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros, con las condiciones descritas anteriormente.

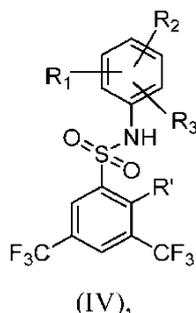
30 En una realización de un compuesto de fórmula (III), R' es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y cicloalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (III), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈), o alcoxi(C₁-C₈), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (III), R' es hidrógeno,

35 halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (III), R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C₁-

C₄), CF₃, o OCF₃. En una realización de un compuesto de fórmula (III), R' es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III), R' es hidrógeno o metilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III), R' es hidrógeno. En otra realización de un compuesto de fórmula (III), R' es metilo. En otra realización de un compuesto de fórmula (III), R' es Cl.

- 5 En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈). En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₁ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₁ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₂ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₂ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₃ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III), R₃ es isopropilo.

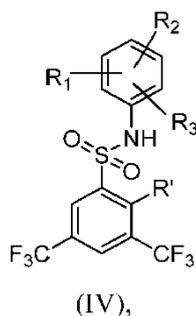
En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (IV):



- 15 o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que R', R₁, R₂, y R₃ son cada uno como se define en la presente.

- En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R₁ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R₁ es metilo, etilo o isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R₂ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R₂ es metilo, isopropilo, o terc-butilo. En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R₃ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R₃ es metilo, etilo o isopropilo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (IV):



- 25 o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

- 30 R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquinox(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquinox(C₃-C₈), en los que el alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquinox, alquinox, cicloalquilo y cicloalquinox están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

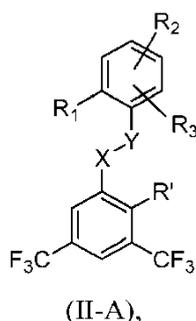
- 35 R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 3 a

7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros, con las condiciones descritas anteriormente.

En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R' es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C_1-C_8), alqueniilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), alcoxi(C_1-C_8), alqueniiloxi(C_2-C_8), alquiniiloxi(C_2-C_8), cicloalquilo(C_3-C_8) o cicloalquiloxi(C_3-C_8), en los que el alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxi, alqueniiloxi, alquiniiloxi, cicloalquilo y cicloalquiloxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_8), o alcoxi(C_1-C_8), en los que el alquilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C_1-C_4), o alcoxi(C_1-C_4), en los que el alquilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C_1-C_4), CF_3 , o OCF_3 . En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R' es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4). En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R' es hidrógeno o metilo. En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R' es hidrógeno. En otra realización de un compuesto de fórmula (IV), R' es metilo. En otra realización de un compuesto de fórmula (IV), R' es Cl.

En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R_1 , R_2 , y R_3 son independientemente alquilo(C_2-C_6), alqueniilo(C_2-C_8), alquinilo(C_2-C_8), o cicloalquilo(C_3-C_8). En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R_1 es alquilo(C_2-C_4). En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R_1 es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R_2 es alquilo(C_2-C_4). En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R_2 es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R_3 es alquilo(C_2-C_4). En una realización de un compuesto de fórmula (IV), R_3 es isopropilo.

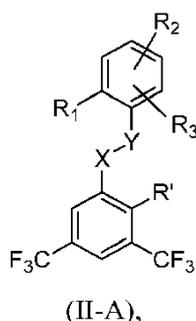
En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (II-A):



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que R' , R_1 , R_2 , y R_3 son cada uno como se define en la presente.

En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R_1 es alquilo(C_1-C_4). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R_1 es metilo, etilo o isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R_2 es hidrógeno o alquilo(C_1-C_4). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R_2 es metilo, isopropilo, o terc-butilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R_3 es alquilo(C_1-C_4). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R_3 es metilo, etilo o isopropilo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (II-A):



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

X es NH, e Y es S(O)₂; o X es S(O)₂, e Y es NH;

R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueniloxi(C₂-C₈), alquiniloxi(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquiloxi(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo y cicloalquiloxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

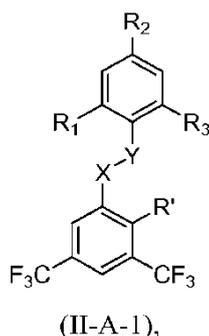
R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros.

En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), X es NH, e Y es S(O)₂. En otra realización de un compuesto de fórmula (II-A), X es S(O)₂, e Y es NH.

En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R' es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueniloxi(C₂-C₈), alquiniloxi(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquiloxi(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo y cicloalquiloxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈), o alcoxi(C₁-C₈), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C₁-C₄), CF₃, o OCF₃. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R' es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R' es hidrógeno o metilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R' es hidrógeno. En otra realización de un compuesto de fórmula (II-A), R' es metilo. En otra realización de un compuesto de fórmula (II-A), R' es Cl.

En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R₁ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R₁ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R₂ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R₂ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R₃ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A), R₃ es isopropilo.

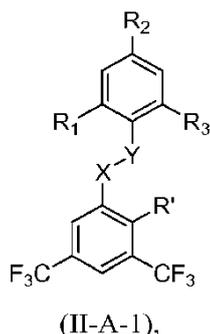
En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (II-A-1):



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que R', R₁, R₂, y R₃ son cada uno como se define en la presente.

En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₁ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₁ es metilo, etilo o isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₂ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₂ es metilo, isopropilo, o terc-butilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₃ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₃ es metilo, etilo o isopropilo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (II-A-1):



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

5 X es NH, e Y es S(O)₂; o X es S(O)₂, e Y es NH;

R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueniloxi(C₂-C₈), alquiniloxi(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquiloxi(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo y cicloalquiloxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

10

R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros.

15 En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), X es NH, e Y es S(O)₂. En otra realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), X es S(O)₂, e Y es NH.

En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R' es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueniloxi(C₂-C₈), alquiniloxi(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquiloxi(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo y cicloalquiloxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈), o alcoxi(C₁-C₈), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), en los que el alquilo y alcoxilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C₁-C₄), CF₃, o OCF₃. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R' es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R' es hidrógeno o metilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R' es hidrógeno. En otra realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R' es metilo. En otra realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R' es Cl.

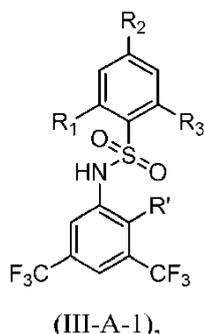
20

25

En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₁ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₁ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₂ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₂ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₃ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (II-A-1), R₃ es isopropilo.

30

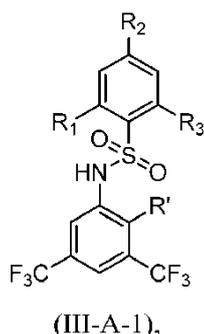
35 En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (III-A-1):



5 o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que R', R₁, R₂, y R₃ son cada uno como se define en la presente.

En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₁ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₁ es metilo, etilo o isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₂ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₂ es metilo, isopropilo, o terc-butilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₃ es alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₃ es metilo, etilo o isopropilo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de fórmula (III-A-1):



15 o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

X es NH, e Y es S(O)₂; o X es S(O)₂, e Y es NH;

R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈), en los que el alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo y cicloalquilo(C₃-C₈) están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

25 R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros.

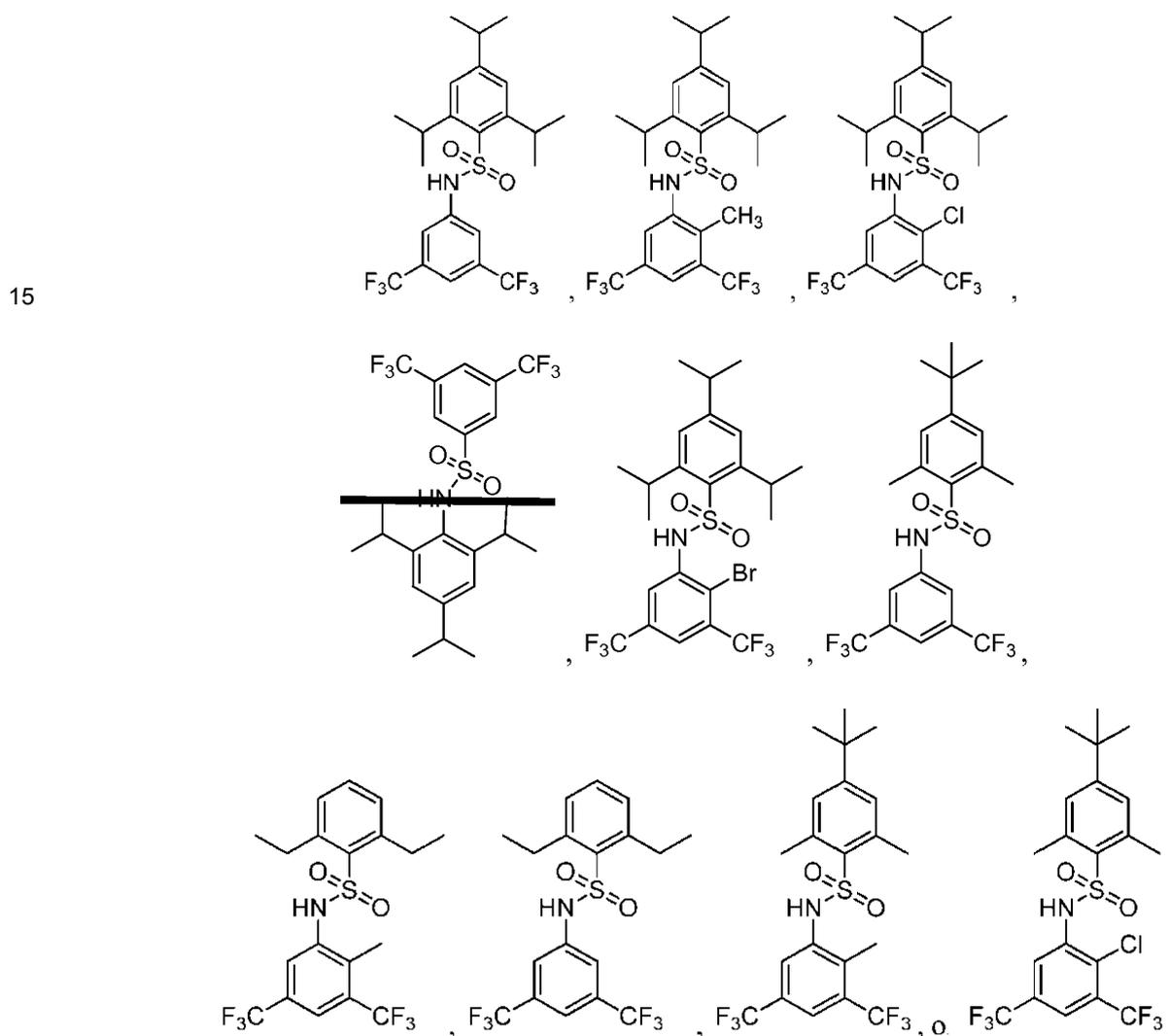
En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), X es NH, e Y es S(O)₂. En otra realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), X es S(O)₂, e Y es NH.

30 En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R' es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈) o cicloalquilo(C₃-C₈), en los que el alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alqueno(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), cicloalquilo y cicloalquilo(C₃-C₈) están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₈), o alcoxi(C₁-C₈), en los que el alquilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), en los que el alquilo y alcoxi están

5 cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos. En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C₁-C₄), CF₃, o OCF₃. En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R' es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R' es hidrógeno o metilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R' es hidrógeno. En otra realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R' es metilo. En otra realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R' es Cl.

10 En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₂-C₆), alqueni(C₂-C₈), alquino(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈). En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₁ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₁ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₂ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₂ es isopropilo. En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₃ es alquilo(C₂-C₄). En una realización de un compuesto de fórmula (III-A-1), R₃ es isopropilo.

En una realización, los ejemplos específicos del compuesto de fórmula (III-A-1) incluyen, pero no se limitan a los siguientes:



Todas las combinaciones de las anteriores realizaciones están incluidas en esta invención.

Debe advertirse que si existe una discrepancia entre una estructura mostrada y el nombre dado a esa estructura, la estructura mostrada tiene mayor peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas en negrita o discontinuas, esto debe interpretarse como que la estructura o la porción de la estructura incluye todos sus estereoisómeros. Cuando el compuesto proporcionado en la presente contiene un grupo alqueni(C₂-C₈) o alqueni(C₂-C₈), el compuesto puede existir como un isómero geométrico individual o mezcla de isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles, el compuesto puede existir como un único tautómero o una mezcla de tautómeros. Esto puede

tomar la forma de una tautomería de protón que contiene, por ejemplo, un grupo imino, ceto, u oxima; o la denominada tautomería de valencia en el compuesto que contiene un resto aromático. De esto se deduce que un único compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería.

5 Los compuestos proporcionados en la presente pueden ser enantioméricamente puros, tal como un único enantiómero o un único diastereómero, o pueden ser mezclas estereoisoméricas, tales como una mezcla de enantiómeros, por ejemplo, una mezcla racémica de dos enantiómeros, o una mezcla de dos o más diastereómeros. En algunos casos, para los compuestos que sufren epimerización *in vivo*, los expertos en la técnica reconocerán que la administración de un compuesto en su forma (*R*) es equivalente a la administración del compuesto en su forma (*S*). Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis a partir de un precursor ópticamente puro adecuado, la síntesis asimétrica a partir de materiales de partida aquirales, o la resolución de una mezcla enantiomérica, por ejemplo, mediante cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereoméricas, o derivatización en aductos diastereoméricos seguida de una separación.

10 Cuando el compuesto proporcionado en la presente contiene un resto ácido o básico, también puede proporcionarse como una sal farmacéuticamente aceptable (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19; y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use, Stahl y Wermuth, ed., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002).

15 Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1*S*)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexansulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidroxi-etansulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

20 Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de cinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias alifáticas y aromáticas, que incluyen L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(diethylamino)etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, *N*-metil-glucamina, hidrabamina, 1*H*-imidazol, L-lisina, morfina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propandiol, y trometamina.

25 En ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente son sales farmacológicamente aceptables de los compuestos con uno o más de ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico, e isoetónico; o con uno o más de carbonato de potasio, hidróxido de sodio o potasio, amoniaco, trietilamina, y trietanolamina.

30 En la presente también se describen profármacos, que son derivados funcionales de un compuesto y pueden convertirse con facilidad en el compuesto de origen *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto de origen. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles para la administración oral, mientras que el compuesto de origen no lo está. El profármaco también puede tener mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas frente al compuesto de origen. Un profármaco puede convertirse en el fármaco de origen mediante diversos mecanismos, que incluyen procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase, por ejemplo, Harper, Progress in Drug Research, 1962, 4, 221-294; Morozowich *et al.*, en Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, Roche ed., APHA Acad. Pharm. Sci., 1977; Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, Roche ed., APHA Acad. Pharm. Sci., 1987; Design of Prodrugs, Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang *et al.*, Curr. Pharm. Design, 1999, 5, 265-287; Pauletti *et al.*, Adv. Drug. Delivery Rev., 1997, 27, 235-256; Mizen *et al.*, Pharm. Biotech., 1998, 11, 345-365; Gagnault *et al.*, Pract. Med. Chem., 1996, 671-696; Asgharnejad in Transport Processes in Pharmaceutical Systems, Amidon *et al.*, ed., Marcell Dekker, 185-218, 2000; Balant *et al.*, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin., 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, Adv. Drug Delivery Rev., 1999, 39, 183-209; Browne, Clin. Neuropharmacol., 1997, 20, 1-12; Bundgaard, Arch. Pharm. Chem., 1979, 86, 1-39; Bundgaard, Controlled Drug Delivery, 1987, 17, 179-96; Bundgaard, Adv. Drug Delivery Rev., 1992, 8, 1-38; Fleisher *et al.*, Adv. Drug Delivery Rev., 1996, 19, 115-130; Fleisher *et al.*, Methods Enzymol., 1985, 112, 360-381; Farquhar *et al.*, J. Pharm. Sci., 1983, 72, 324-325; Freeman *et al.*, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1991, 875-877; Friis y Bundgaard, Eur. J. Pharm. Sci., 1996, 4, 49-59; Gangwar *et al.*, Des.

Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, Drugs 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, Adv. Drug Delivery Rev., 1996, 19, 241-273; Stella *et al.*, Drugs, 1985, 29, 455-73; Tan *et al.*, Adv. Drug Delivery Rev., 1999, 39, 117-151; Taylor, Adv. Drug Delivery Rev., 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, Drug Discovery Today, 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, Adv. Drug Delivery Rev., 1999, 39, 63-80; y Waller *et al.*, Br. J. Clin. Pharmac., 1989, 28, 497-507.

C. Métodos de síntesis

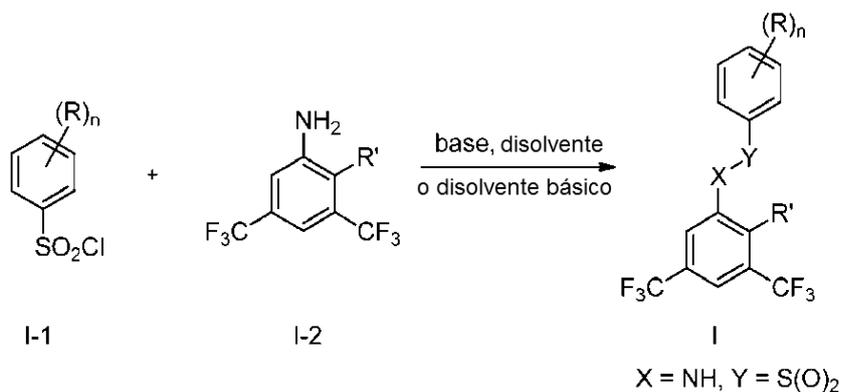
Los siguientes esquemas proporcionan ejemplos de métodos sintéticos para la preparación de los compuestos proporcionados en la presente. Los expertos en la técnica entenderán que pueden emplearse métodos similares para preparar los compuestos proporcionados en la presente. En otras palabras, los expertos en la técnica reconocerán que pueden emplearse ajustes adecuados de reactivos, grupos protectores, condiciones de reacción y secuencias de reacción para preparar una realización deseada. La reacción puede cambiarse de escala hacia arriba o hacia abajo para ajustarse a la cantidad de material que se va a preparar. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse mediante procedimientos y técnicas similares a los descritos en los ejemplos. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse mediante procedimientos y técnicas conocidas en la técnica para acoplar cloruros de sulfonilo con aminas. En una realización, los cloruros de sulfonilo se preparan mediante procedimientos y técnicas conocidos en la técnica.

En una realización, el material de partida empleado para preparar los compuestos proporcionados en la presente puede obtenerse de una fuente comercial. En una realización, el material de partida empleado para preparar los compuestos proporcionados en la presente puede prepararse siguiendo los procedimientos o las condiciones conocidos en la técnica.

En una realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse siguiendo el esquema 1. En una realización, los compuestos se preparan añadiendo un exceso o aproximadamente una cantidad equivalente molar del cloruro de sulfonilo a una disolución de una amina adecuada, y una base, tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano. En una realización, los compuestos se preparan añadiendo un exceso o aproximadamente una cantidad equivalente molar del cloruro de sulfonilo a una disolución de una amina adecuada en un disolvente básico, tal como, por ejemplo, piridina. En una realización, la reacción se agita a temperatura ambiente hasta que la reacción se haya completado, y esto se controla, por ejemplo, mediante una cromatografía en capa fina. En una realización, la reacción se somete a un tratamiento acuoso lavando con HCl diluido, seguido por una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. En una realización, la reacción se somete a un tratamiento acuoso lavando con HCl 0,1 N, seguido por una disolución de NaOH 0,1 N y salmuera. En una realización, después del tratamiento acuoso, la mezcla de reacción se seca sobre MgSO₄ y se concentra. En una realización, el compuesto puede purificarse aún más mediante una cromatografía en columna o haciéndolo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice empleando un eluyente, tal como acetato de etilo/hexanos. En una realización, el compuesto puede purificarse aún más utilizando una trituración con hexanos. En una realización, el compuesto se analiza mediante LCMS. En una realización, el compuesto se analiza mediante RMN de ¹H.

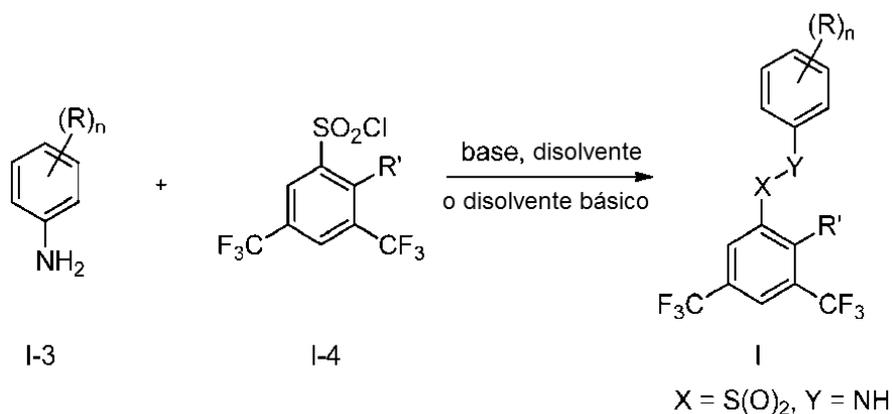
En una realización, puede prepararse un compuesto de fórmula (I), en el que X es NH e Y es S(O)₂, siguiendo el esquema 1, en el que los intermedios I-1 e I-2 pueden obtenerse de una fuente comercial o pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. R, R', y n son como se definen en otro punto. En una realización, la base utilizada en la reacción del esquema 1 es trietilamina o diisopropiletilamina. En una realización, la reacción del esquema 1 se realiza en un disolvente básico. En una realización, la reacción del esquema 1 se realiza en piridina seca.

Esquema 1



En una realización, puede prepararse un compuesto de fórmula (I), en el que X es S(O)₂ e Y es NH, siguiendo el esquema 2, en el que los intermedios I-3 y I-4 pueden obtenerse de una fuente comercial o pueden prepararse siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. R, R', y n son como se definen en la presente en otro punto. En una realización, la base utilizada en la reacción del esquema 2 es trietilamina o diisopropiletilamina. En una realización, la reacción del esquema 2 se realiza en un disolvente básico. En una realización, la reacción del esquema 2 se realiza en piridina seca.

Esquema 2



En una realización, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse mediante procedimientos y técnicas descritos en los ejemplos, así como mediante técnica de síntesis orgánica conocidas para acoplar cloruros de sulfonilo y aminas.

D. Composiciones farmacéuticas

En una realización, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), según se define en la presente en otro punto, o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, y al menos un excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizante farmacéuticamente aceptable.

En una realización, el excipiente, adyuvante, vehículo, tampón o estabilizante farmacéuticamente aceptable no es tóxico ni interfiere con la eficacia del ingrediente activo. La naturaleza precisa del vehículo u otro material dependerá de la vía de administración, que puede ser oral o mediante inyección, o tal como una inyección cutánea, subcutánea o intravenosa.

En una realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación para la administración oral, que comprenden un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente que se formulan para la administración oral pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvo o líquido. Un comprimido puede comprender un vehículo sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas en general comprenden un vehículo líquido, tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, o aceite mineral o aceite sintético. Pueden incluir disolución salina fisiológica, dextrosa u otra disolución de sacáridos, o glicoles, tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. Una cápsula puede comprender un vehículo sólido, tal como gelatina.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración parenteral, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Cuando las composiciones farmacéuticas se formulan para una inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, el ingrediente activo estará en forma de una disolución acuosa parenteralmente aceptable, que es apirógena y tiene un pH, una isotonicidad y una estabilidad adecuados. Los expertos en la técnica pueden preparar disoluciones adecuadas empleando, por ejemplo, vehículos isotónicos, tales como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer o inyección de Ringer lactada. Pueden incluirse conservantes, estabilizantes, tampones, antioxidantes y/u otros aditivos según sea necesario.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosificación para la administración tópica, que comprenden un compuesto proporcionado en la presente y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una realización, las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como formas de dosificación de liberación modificada, que incluyen formas de dosificación de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida y programada y formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*; Modified-Release Drug Delivery Technology, 2ª ed., Rathbone *et al.*, eds., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, NY, 2008).

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o en una forma de dosificación múltiple. Una forma de dosificación unitaria, tal como se emplea en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para la administración a un sujeto humano y animal y que está envasada individualmente, tal como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de uno o más ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, una jeringa y un comprimido y una cápsula envasadas individualmente. Una forma de dosificación unitaria puede administrarse en fracciones o múltiplos de la misma. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un único recipiente para ser administradas en una forma de dosificación unitaria segregada. Los ejemplos de una forma de dosificación múltiple incluyen un vial, una botella de comprimidos o cápsulas, o una botella de diferentes volúmenes.

En una realización, la composición farmacéutica proporcionada en la presente puede administrarse de una vez o en múltiples momentos a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y la duración precisas del tratamiento variarán según la edad, el peso y el trastorno del paciente que se está tratando y pueden ser determinadas de modo empírico empleando protocolos de ensayo conocidos o mediante una extrapolación de datos de diagnóstico o de ensayos *in vivo* o *in vitro*. Se entiende también que, para cualquier sujeto concreto, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de las formulaciones.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden además uno o más agentes quimioterapéuticos, según se definen en la presente.

En otra realización, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de uno o más trastornos descritos en la presente. En ciertas realizaciones, el medicamento está en forma de comprimido, cápsula, polvo o líquido. En ciertas realizaciones, el medicamento se formula como se describe en la presente.

1. Administración oral

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración oral pueden proporcionarse en formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas para la administración oral. Tal como se emplea en la presente, la administración oral también incluye la administración bucal, lingual, y sublingual. Las formas de dosificación oral adecuadas incluyen, pero no se limitan a comprimidos, comprimidos orodispersables, cápsulas, píldoras, tiras, trociscos, pastillas para chupar, pastillas, sellos, gránulos, goma de mascar medicada, polvos en masa, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, nebulizaciones orales, disoluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, rociados, elixires y jarabes. Además del ingrediente o ingredientes activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a ligantes, cargas, diluyentes, disgregantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de la migración del tinte, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes emulgentes, agentes suspensores y dispersantes, conservantes, disolventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos y fuentes de dióxido de carbono.

En una realización, los ligantes o granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurarse de que el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los ligantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melazas y lactosa; gomas sintéticas y naturales, tales como goma arábica, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucilago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo, y goma de guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y sus mezclas. La cantidad de ligante o carga en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía según el tipo de formulación y los expertos en la técnica pueden determinarla. El ligante o carga puede estar presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente.

En una realización, los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tales como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en una cantidad suficiente pueden impartir propiedades a algunos comprimidos prensados que permiten la disgregación en la boca mediante masticación. Estos comprimidos prensados pueden emplearse como comprimidos masticables. La cantidad de diluyente en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía según el tipo de formulación y los expertos en la técnica pueden determinarla.

En una realización, los disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de la madera; esponjas naturales; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma de guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como glicolato almidón de sodio; polacrilina potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; alignas; y sus mezclas. La cantidad del disgregante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía según el tipo de formulación y los expertos en la técnica pueden determinarla. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un disgregante.

En una realización, los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, que incluyen aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de cinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; *Lycopodium*; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); y sus mezclas. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.

En una realización, los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA), y talco sin amianto. Los agentes colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a cualquiera de los tintes FD&C hidrosolubles certificados y aprobados y los tintes FD&C hidrosolubles suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y sus mezclas. Una laca de color es la combinación, mediante adsorción, de un tinte hidrosoluble con un óxido hidroso de un metal pesado, que da como resultado una forma insoluble del tinte. Los agentes aromatizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a aromas naturales extraídos de plantas, tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tal como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina, y edulcorantes artificiales, tales como sacarina y aspartamo. Los agentes emulgentes incluyen, pero no se limitan a gelatina, goma arábiga, tragacanto, bentonita, y tensioactivos, tales como monooleato de polioxietilensorbitano (TWEEN® 20), monooleato de polioxietilensorbitano 80 (TWEEN® 80), y oleato de trietanolamina. Los agentes suspensores y dispersantes adecuados incluyen, pero no se limitan a carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, goma arábiga, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a glicerina, metil- y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietilenglicol, y polioxietilén lauril éter. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los líquidos no acuosos utilizados en emulsiones incluyen, pero no se limitan a aceite mineral y aceite de algodón. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido cítrico y tartárico. Las fuentes de dióxido de carbono adecuadas incluyen, pero no se limitan a bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Debe entenderse que muchos vehículos y excipientes pueden tener varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración oral pueden proporcionarse como comprimidos prensados, triturados de comprimidos, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos de prensado múltiple o comprimidos con revestimiento entérico, con un revestimiento de azúcar o de película. Los comprimidos de revestimiento entérico son comprimidos prensados revestidos con sustancias que resisten a la acción de los ácidos del estómago, pero que se disuelven o disgregan en el intestino, protegiendo así a los ingredientes activos del entorno ácido del estómago. Los revestimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniada, y acetato ftalato de celulosa. Los comprimidos revestidos con azúcar son comprimidos prensados rodeados por un revestimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para cubrir sabores u olores desagradables y para proteger a los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos revestidos de película son comprimidos que están cubiertos por una capa fina o película de un material soluble en agua. Los revestimientos de película incluyen, pero no se limitan a hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000, y acetato ftalato de celulosa. El revestimiento de película imparte las mismas características generales que el revestimiento de azúcar. Los comprimidos de prensado múltiple son comprimidos prensados fabricados mediante más de un ciclo de compresión, que incluyen

comprimidos en capas y comprimidos revestidos con prensa y revestidos en seco.

En una realización, las formas de dosificación en comprimidos pueden prepararse a partir del ingrediente activo en forma de polvo, cristalina o granular, por sí solo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente, que incluyen ligantes, disgregantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración oral pueden proporcionarse como cápsulas blandas o duras, que pueden fabricarse a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula rellena en seco ("dry-filled capsule", DFC), consiste en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, encerrando así completamente al ingrediente activo. La cápsula elástica blanda ("soft elastic capsule", SEC) es una cubierta globular blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol, o un poliol similar. Las cubiertas de gelatina blanda pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los descritos en la presente, e incluyen metil- y propilparabenos y ácido sórbico. Las formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente pueden encapsularse en una cápsula. Las formas de dosificación líquidas y semisólidas adecuadas incluyen disoluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas disoluciones pueden prepararse como se describe en las patentes de EE. UU. n.ºs 4.328.245; 4.409.239; y 4.410.545. Las cápsulas también pueden revestirse tal como conocen los expertos en la técnica para modificar o sostener la disolución del ingrediente activo.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración oral pueden proporcionarse en formas líquidas y semisólidas, que incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión en un sistema en dos fases, en el que un líquido está dispersado en forma de pequeños glóbulos a través de otro líquido, y puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Las emulsiones pueden incluir un disolvente o líquido no acuoso farmacéuticamente aceptable, un agente emulgente y un conservante. Las suspensiones pueden incluir un conservante y un agente suspensor farmacéuticamente aceptable. Las disoluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal farmacéuticamente aceptable, tal como un di(alquilo inferior) acetal de un aldehído de alquilo inferior, por ejemplo, acetaldehído dietil acetal; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol y etanol. Los elixires son disoluciones hidroalcohólicas transparentes y edulcoradas. Los jarabes son disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y también pueden contener un conservante. Una forma de dosificación líquida, por ejemplo, una disolución en un polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para ser medida de modo conveniente para la administración.

En una realización, otras formas de dosificación líquidas y semisólidas útiles incluyen, pero no se limitan a las que contienen el ingrediente o ingredientes activos proporcionados en la presente y un mono- o polialquilenglicol dialquilado, que incluyen 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, polietilenglicol-350-dimetil éter, polietilenglicol-550-dimetil éter, polietilenglicol-750-dimetil éter, en los que 350, 550, y 750 se refieren al peso molecular promedio aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones pueden comprender además uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, bisulfito, metabisulfito de sodio, ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración oral también pueden proporcionarse en forma de liposomas, micelas, microsferas o nanosistemas. Las formas de dosificación micelares pueden prepararse como se describe en la patente de EE. UU. n.º 6.350.458.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración oral pueden proporcionarse como gránulos y polvos efervescentes o no efervescentes para ser reconstituidos en una forma de dosificación líquida. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los polvos o gránulos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en los polvos o gránulos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

En una realización, pueden utilizarse agentes colorantes y aromatizantes en todas las anteriores formas de dosificación.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración oral pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

2. Administración parenteral

- 5 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección, infusión o implantación para la administración local o sistémica. La administración parenteral, tal como se emplea en la presente, incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical, y subcutánea.
- 10 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración parenteral pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración parenteral, que incluye disoluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microsferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para las disoluciones o las suspensiones en líquidos antes de la inyección. Estas formas de dosificación pueden prepararse según métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*).
- 15 En una realización, las composiciones farmacéuticas previstas para la administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes suspensores y dispersores, agentes humectantes o emulgentes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.
- 20 En una realización, los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a agua, disolución salina, disolución salina fisiológica o disolución salina tamponada con fosfato ("phosphate buffered saline", PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer lactada. Los vehículos no acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a aceites no volátiles de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado, y triglicéridos de longitud de cadena intermedia del aceite de coco, y aceite de palma. Los vehículos miscibles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a etanol, 1,3-butandiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, y sulfóxido de dimetilo.
- 25 En una realización, los agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de benzetonio), metil- y propilparabenos, y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes tamponantes adecuados incluyen, pero no se limitan a fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los descritos en la presente e incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a clorhidrato de procaína. Los agentes suspensores y dispersantes adecuados son los que se describen en la presente e incluyen carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulgentes adecuados son los descritos en la presente e incluyen monooleato de polioxietilensorbitano, monooleato de polioxietilensorbitano 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a ciclodextrinas, que incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutil éter- β -ciclodextrina, y sulfobutil éter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).
- 30 En una realización, cuando las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan para la administración de una dosificación múltiple, las formulaciones parenterales de dosificación múltiple deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungiestáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, tal como se conoce y se practica en la técnica.
- 35 En una realización, las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral se proporcionan como disoluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, que incluyen polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para ser reconstituidos con un vehículo antes del uso. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles para ser reconstituidos con un vehículo antes del uso. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.
- 40 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración parenteral pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.
- 45 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración parenteral pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.
- 50 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración parenteral pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.
- 55 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración parenteral pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

5 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración parenteral pueden formularse como una suspensión, un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para la administración como un implante depot (de liberación lenta). En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se dispersan en una matriz inerte sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales pero permite que el ingrediente activo en las composiciones farmacéuticas se difunda a través de ella.

10 En una realización, las matrices internas adecuadas incluyen, pero no se limitan a poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o no plastificado, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, goma natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato y silicona, polímeros hidrófilos, tales como hidrogeles de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado.

15 En una realización, las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen, pero no se limitan a polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, goma de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de poli(tereftalato de etileno), goma de butilo, gomas de epíclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol.

3. Administración tópica

20 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse por vía tópica a la piel, orificios o mucosas. La administración tópica, tal como se emplea en la presente, incluye la administración (intra)dérmica, conjuntival, intracorneal, intraocular, oftálmica, auricular, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

25 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para la administración tópica para lograr un efecto local o sistémico, e incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, cremas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos, vendas, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, aerosoles, irrigaciones, pulverizados, supositorios, vendajes y parches dérmicos. La formulación tópica de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente también puede comprender liposomas, micelas, microsferas, nanosistemas y sus mezclas.

30 En una realización, los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptable adecuados para su uso en las formulaciones tópicas proporcionadas en la presente incluyen, pero no se limitan a vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes tamponantes, antioxidantes, anestésicos locales, agentes suspensores y dispersores, agentes humectantes o emulgentes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes y gases inertes.

En una realización, las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse por vía tópica mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis, o inyección con microaguja o sin aguja, tal como POWDFRJFCT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA), y BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

40 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden proporcionarse en forma de ungüentos, cremas y geles. Los vehículos de ungüento adecuados incluyen vehículos oleaginosos o hidrocarbonados, que incluyen manteca, manteca benzoïnada, aceite de oliva, aceite de algodónero y otros aceites, vaselina blanca; vehículos emulsionables o de absorción, tales como vaselina hidrófila, sulfato de hidroxiestearina, y lanolina anhidra; vehículos que pueden retirarse con agua, tal como ungüento hidrófilo; vehículos de ungüento hidrosolubles, que incluyen polietilenglicoles de diverso peso molecular; vehículos de emulsión, tanto emulsiones de agua en aceite ("water-in-oil", W/O) como emulsiones de aceite en agua ("oil-in-water", O/W), que incluyen alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina, y ácido esteárico (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*). Estos vehículos son emolientes, pero en general requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

50 En una realización, la base de crema adecuada puede ser de aceite en agua o de agua en aceite. Los vehículos para cremas adecuados pueden lavarse con el agua y contener una fase oleosa, un emulgente y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina la fase "interna", y en general está formada por vaselina y un alcohol graso, tal como alcohol cetílico o estearílico. La fase acuosa de modo habitual, aunque no necesariamente, tiene un volumen mayor que la fase oleosa y en general contiene un humectante. El emulgente en una formulación de crema puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

55 En una realización, los geles son sistemas de tipo en suspensión semisólidos. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de un modo sustancialmente uniforme a través del vehículo líquido. Los

agentes gelificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como carbómeros, carboxipolialquilenos y CARBOPOL®; polímeros hidrófilos, tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y poli(alcohol vinílico); polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y metilcelulosa; gomas, tales como tragacanto y goma de xantano; alginato de sodio; y gelatina. Para preparar un gel uniforme pueden añadirse agentes dispersantes, tales como alcohol o glicerina, o el agente gelificante puede dispersarse mediante trituración, mezclado mecánico y/o agitación.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse por vía rectal, uretral, vaginal, o perivaginal en forma de supositorios, pesarios, catéteres, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, vendajes, cremas, enyesados, anticonceptivos, ungüentos, disoluciones, emulsiones, suspensiones, tampones, geles, espumas, pulverizados o enemas. Estas formas de dosificación pueden fabricarse empleando procesos convencionales, tal como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*.

En una realización, los supositorios rectales, uretrales y vaginales son cuerpos sólidos para su inserción en orificios corporales, que son sólidos a temperaturas normales pero se funden o se ablandan a temperatura corporal para liberar el ingrediente o ingredientes activos dentro de los orificios. Los vehículos farmacéuticamente aceptables utilizados en los supositorios rectales y vaginales incluyen bases o vehículos, tales como agentes de endurecimiento, que presentan un punto de fusión cercano a la temperatura corporal cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente; y antioxidantes tal como se describen en la presente, que incluyen bisulfito y metabisulfito de sodio. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a manteca de cacao (aceite de *Theobroma*), glicerina-gelatina, carbocera (polioxietilenglicol), blanco de ballena, parafina, cera blanca y amarilla y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos, e hidrogeles, tales como poli(alcohol vinílico), metacrilato de hidroxietilo y poli(ácido acrílico). También pueden emplearse combinaciones de los diversos vehículos. Los supositorios rectales y vaginales pueden prepararse mediante compresión o moldeado. El peso típico de un supositorio rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse por vía oftálmica en forma de disoluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, disoluciones que forman geles, polvos para disoluciones, geles, inserciones oculares e implantes.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse por vía intranasal o mediante inhalación hacia el tracto respiratorio. Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de un aerosol o disolución para su administración empleando un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador, tal como un atomizador que emplea la electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o nebulizador, solos o en combinación con un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también pueden proporcionarse como un polvo seco para la insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte, tal como lactosa o fosfolípidos; y como gotas nasales. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, que incluye quitosano o ciclodextrina.

En una realización, las disoluciones o suspensiones para su uso en un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador pueden formularse para que contengan etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo proporcionado en la presente; un propelente como disolvente; y/o un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden micronizarse hasta un tamaño adecuado para la administración mediante inhalación, tal como aproximadamente 50 micrómetros o menos, o aproximadamente 10 micrómetros o menos. Las partículas de estos tamaños pueden prepararse empleando un método de trituración conocido por los expertos en la técnica, tal como molienda con chorro en espiral, molienda con chorro de lecho fluido, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

En una realización, las cápsulas, blísteres y cartuchos para su uso en un inhalador o un insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador de la actuación, tal como *L*-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma del monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración inhalada/intranasal pueden comprender además un aroma adecuado, tal como mentol y levomentol; y/o edulcorantes, tales como sacarina y sacarina sodio.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para la administración tópica pueden formularse para lograr una liberación inmediata o una liberación modificada, que incluyen una liberación retrasada, sostenida, pulsátil, controlada, dirigida y programada.

4. Liberación modificada

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden formularse como una forma de dosificación de liberación modificada. Tal como se emplea en la presente, la expresión "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la que la velocidad o el lugar de liberación del ingrediente o ingredientes activos son diferentes de los de una forma de dosificación inmediata cuando se administra por la misma vía. Las formas de dosificación de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a formas de dosificación de liberación retrasada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida y programada y formas de dosificación de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en las formas de dosificación de liberación modificada pueden prepararse empleando una diversidad de métodos y dispositivos de liberación modificada conocidos por los expertos en la técnica que incluyen, pero no se limitan a dispositivos de liberación controlada por matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación controlada de múltiples partículas, resinas de intercambio iónico, revestimientos entéricos, revestimientos de múltiples capas, microesferas, liposomas y sus combinaciones. La velocidad de liberación del ingrediente o ingredientes activos también puede modificarse variando el tamaño de las partículas y el polimorfismo del ingrediente o ingredientes activos.

Los ejemplos de liberación modificada incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE. UU. n.ºs 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

(a) Dispositivos de liberación controlada por matriz

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada pueden fabricarse como un dispositivo de liberación controlada por matriz conocido por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Takada *et al.*, en *Encyclopedia of Controlled Drug Delivery*, vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan empleando un dispositivo de matriz erosionable, que son polímeros que se hinchan en agua, erosionables o solubles, que incluyen, pero no se limitan a polímeros sintéticos y polímeros naturales y sus derivados, tales como polisacáridos y proteínas.

En una realización, los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a quitina, quitosano, dextrano, y pululano; goma de agar, goma arábiga, goma de karaya, goma de algarrobbilla, goma de tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma de guar, goma de xantano, y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfatidas, tales como lecitina; alginatos; alginato de propilenglicol; gelatina; colágeno; materiales celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), CMEC, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato butirato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT), y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinilpirrolidona; poli(alcohol vinílico); poli(acetato de vinilo); ésteres de ácidos grasos de glicerol; poli(acrilamida); poli(ácido acrílico); copolímeros del ácido etacrílico y ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(metacrilato de 2-hidroxietilo); polilactidas; copolímeros del ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados del ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo), y cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. El ingrediente o ingredientes activos se disuelven o se dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente mediante difusión a través de la matriz inerte tras haber sido administrados. Los materiales adecuados para su uso como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero de poli(tereftalato de etileno), gomas de butilo, gomas de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, copolímero de etileno/viniloxietanol, poli(cloruro de vinilo), nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, goma natural, gomas de silicona, polidimetilsiloxanos, y copolímeros de silicona y carbonato; polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospondona, y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En una realización, en un sistema de liberación controlada por matriz, la cinética de liberación deseada puede controlarse, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, el tamaño de partícula del polímero y/o el ingrediente o ingredientes activos, la proporción del ingrediente o ingredientes activos frente al polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

- 5 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen la compresión directa, la granulación en seco o en húmedo seguida de compresión, y la granulación en estado fundido seguida de compresión.

(b) Dispositivos de liberación controlada osmóticos

- 10 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada pueden fabricarse como un dispositivo de liberación controlada osmótico que incluye, pero no se limita a un sistema de una cámara, un sistema de dos cámaras, la tecnología de membranas asimétricas ("asymmetric membrane technology", AMT), y el sistema de núcleo extrusor ("extruding core system", ECS). En general, estos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) un núcleo que contiene un ingrediente activo; y (b)
- 15 una membrana semipermeable con al menos un puerto de administración, que encapsula al núcleo. La membrana semipermeable controla el flujo de agua hacia el núcleo desde un entorno acuoso de uso, para provocar la liberación del fármaco mediante extrusión a través del puerto o puertos de administración.

En una realización, además del ingrediente o ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico que crea una fuerza impulsora para el transporte de agua desde el entorno de

20 uso hacia el núcleo del dispositivo. Una clase de agentes osmóticos son los polímeros hidrófilos que se hinchan en agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles". Los polímeros hidrófilos que se hinchan en agua adecuados como agentes osmóticos incluyen, pero no se limitan a polímeros vinílicos y acrílicos hidrófilos, polisacáridos, tales como alginato de calcio, poli(óxido de etileno) (PEO), polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP

25 reticulado, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímeros de PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos, tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques de PEO, croscarmelosa sodio, carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (CMC) y carboxietilcelulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofilo, gelatina, goma de xantano, y almidón glicolato de sodio.

- 30 En una realización, la otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeber agua para afectar al gradiente de presión osmótica a través de la barrera del revestimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfato de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sulfato de sodio; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa,
- 35 inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa, y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido edético, ácido glutámico, ácido p-toluensulfónico, ácido succínico, y ácido tartárico; urea; y sus mezclas.

En una realización, pueden emplearse agentes osmóticos con diferente velocidad de disolución para influir en la rapidez con que el ingrediente o ingredientes activos se liberan inicialmente desde la forma de dosificación. Por

40 ejemplo, pueden emplearse azúcares amorfos, tales como as MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar una administración más rápida durante las dos primeras horas para que el efecto terapéutico deseado se produzca con rapidez, y después liberar gradual y continuamente la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico a lo largo de un periodo de tiempo extendido. En este caso, el ingrediente o ingredientes activos se liberan a una velocidad tal que se reemplaza la cantidad del ingrediente activo

45 metabolizado y excretado.

En una realización, el núcleo también puede incluir una amplia diversidad de otros excipientes y vehículos como se describen en la presente para potenciar la actuación de la forma de dosificación o para estimular la estabilidad o el procesamiento.

En una realización, los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diversas calidades de

50 compuestos acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables al agua e hidrosolubles a pH fisiológicamente pertinentes, o que son susceptibles de convertirse en hidrosolubles mediante alteración química, tal como mediante reticulación. Los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el revestimiento incluyen acetato de celulosa (CA) plastificado, no plastificado y reforzado, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato CA, nitrato de celulosa, acetato butirato de celulosa (CAB), carbamato de etilo CA,

55 CAP, carbamato de metilo CA, succinato CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), dimetilaminoacetato CA, carbonato de etilo CA, cloroacetato CA, oxalato de etilo CA, sulfonato de metilo CA, sulfonato de butilo CA, sulfonato de p-tolueno CA, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta-glucano, triacetato de beta-glucano, acetaldehído-acetato de dimetilo, triacetato de goma de algarroba, acetato de vinilo-etileno hidroxilado, EC, PEG, PPG, copolímeros de PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, poli(ácidos

acrílicos) y ésteres y poli(ácidos metacrílicos) y ésteres y sus copolímeros, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliéter sulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poliésteres y poliéteres vinílicos, ceras naturales y ceras sintéticas.

5 En una realización, la membrana semipermeable también puede ser una membrana microporosa hidrófoba, en la que los poros están sustancialmente rellenos con un gas y no son humedecidos por el medio acuoso sino que son permeables al vapor de agua, tal como se describe en la patente de EE. UU. n.º 5.798.119. Esta membrana hidrófoba pero permeable al vapor de agua generalmente está compuesta de polímeros hidrófobos, tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados del poli(ácido acrílico), poliéteres, polisulfonas, poliéter sulfonas, poliestirenos, poli(haluros de vinilo), poli(fluoruro de vinilideno), poliésteres y poliéteres vinílicos, ceras naturales y ceras sintéticas.

10 En una realización, el puerto o puertos de administración sobre la membrana semipermeable pueden formarse después del revestimiento mediante taladrado mecánico o con láser. El puerto o puertos de administración pueden formarse *in situ* mediante erosión de un lecho corto de material hidrosoluble o por ruptura de una porción más fina de la membrana sobre una indentación en el núcleo. Además, los puertos de administración pueden formarse durante el proceso de revestimiento, como en el caso de revestimientos de membranas asimétricas del tipo descrito en las patentes de EE. UU. n.ºs 5.612.059 y 5.698.220.

En una realización, la cantidad total del ingrediente o ingredientes activos liberados y la velocidad de liberación pueden modularse sustancialmente a través del espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de administración.

20 En una realización, las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación de liberación controlada osmótica pueden comprender además excipientes o vehículos convencionales adicionales, tal como se describen en la presente, para estimular la actuación o el procesamiento de la formulación.

25 En una realización, las formas de dosificación de liberación controlada osmóticas pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, *supra*; Santus y Baker, J. Controlled Release, 1995, 35, 1-21; Verma *et al.*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2000, 26, 695-708; Verma *et al.*, J. Controlled Release, 2002, 79, 7-27).

30 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan como una forma de dosificación de liberación controlada con AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que reviste a un núcleo que comprende el ingrediente o ingredientes activos y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5.612.059 y el documento WO 2002/17918. Las formas de dosificación de liberación controlada con AMT pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen la compresión directa, la granulación en seco, la granulación en húmedo, y el método de revestimiento por inmersión.

35 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan como una forma de dosificación de liberación controlada con ESC, que comprende una membrana osmótica que reviste un núcleo que comprende el ingrediente o ingredientes activos, una hidroxietilcelulosa y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

(c) Dispositivos de liberación controlada de múltiples partículas

40 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una forma de dosificación de liberación modificada pueden fabricarse como un dispositivo de liberación controlada de múltiples partículas que comprende múltiples partículas, gránulos o granza que varían en diámetro de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 µm a aproximadamente 1 mm. Estas múltiples partículas pueden fabricarse mediante procesos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen granulación en húmedo y en seco, extrusión/esferonización, compactación con rodillos, congelación en estado fundido y mediante revestimiento con pulverización de núcleos seminales. Véase, por ejemplo, Multiparticulate Oral Drug Delivery, Marcel Dekker, 1994; Pharmaceutical Pelletization Technology, Marcel Dekker, 1989.

50 En una realización, otros excipientes o vehículos según se describen en la presente pueden mezclarse con las composiciones farmacéuticas para ayudar al procesamiento y formar las múltiples partículas. Las partículas resultantes pueden constituir ellas mismas el dispositivo de múltiples partículas o pueden ser revestidas con diversos materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros que se hinchan en agua y polímeros hidrosolubles. Las múltiples partículas pueden procesarse después para formar una cápsula o un comprimido.

(d) Dispositivos de transporte dirigido

55 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente también pueden formularse para ser transportadas a un tejido, receptor u otra área concreta del cuerpo del sujeto que se va a tratar, e incluyen sistemas de transporte basados en liposomas, eritrocitos resellados y anticuerpos. Los ejemplos incluyen, pero no

se limitan a los descritos en las patentes de EE. UU. n.^{os} 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542; y 5.709.874.

(e) Transporte dirigido con vehículos especiales

- 5 En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente también pueden formularse o modificarse para que se unan a un vehículo concreto que incluye, pero no se limita a albúmina, PEG (polietilenglicol), polímeros de albúmina PEGilados, polímeros de PG (poli(ácido 1-glutámico)), etc., para formar conjugados de polímero-fármaco. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a los descritos en las patentes de EE. UU. n.^{os} 5.977.163; 5.648.506; 6.703.417; 5.439.686; 5.498.421; 6.096.331; 6.506.405; 6.537.579; 6.749.868; 10 6.753.006; 7.820.788; 7.923.536; 8.034.375; 8.138.229; 8.268.348; y 8.314.156.

5. Kits

- En la presente también se describen kits que, cuando son empleados por un médico, pueden simplificar la administración de las cantidades apropiadas de los ingredientes activos a un sujeto. El kit descrito en la presente puede incluir un recipiente y una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente, que incluye 15 un único enantiómero o una mezcla de enantiómeros o de diastereómeros; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o profármacos.

- El kit puede incluir un recipiente que comprende una forma de dosificación del compuesto proporcionado en la presente, que incluye un único enantiómero o una mezcla de enantiómeros o de diastereómeros; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos, en un recipiente que comprende uno o más agentes terapéuticos 20 adicionales descritos en la presente.

En una realización, los ingredientes activos proporcionados en la presente no se administran a un paciente al mismo tiempo o por la misma vía de administración. En la presente se describen kits que pueden simplificar la administración de las cantidades apropiadas de los ingredientes activos.

- Un kit puede comprender una forma de dosificación de un compuesto proporcionado en la presente. Los kits pueden comprender también uno o más ingredientes activos secundarios, tal como se describen en la presente, o uno de 25 sus mutantes o derivados farmacológicamente activos, o sus combinaciones.

Los kits pueden comprender además dispositivos que se emplean para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de dichos dispositivos incluyen, pero no se limitan a jeringas, bolsas de goteo, parches e inhaladores.

- Los kits pueden comprender además células o sangre para trasplante, así como vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para administrar uno o más ingredientes activos. Por ejemplo, si un ingrediente activo se proporciona en una forma sólida que debe reconstituirse para la administración parenteral, el kit puede comprender un recipiente sellado de un vehículo adecuado en el que el ingrediente activo puede disolverse para 30 formar una disolución estéril sin partículas que es adecuada para la administración parenteral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero sin limitarse a inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de Ringer lactado; vehículos miscibles en agua tales como, pero sin limitarse a alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero sin limitarse a aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

- En una realización, los compuestos proporcionados en la presente también pueden proporcionarse en un artículo manufacturado empleando materiales de envasado muy conocidos por los expertos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.^{os} 5.323.907; 5.052.558; y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a paquetes de blísteres, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación y vía prevista de 45 administración y tratamiento seleccionados.

E. Uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad

1. Ensayos *in vitro* y ensayos *in vivo*

- En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para inhibir o reducir la actividad de eIF4E. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para 50 infrarregular el inicio de la traducción de proteínas con un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I). En una realización, y aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, la invención comprende poner en contacto un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), con una o más dianas moleculares en el complejo de inicio de la traducción eIF4F, que comprende eIF4E, eIF4G (una proteína de andamiaje), y eIF4A (una ARN helicasa). En una realización, y aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, la invención comprende alterar la interacción entre eIF4E y el cierre 5' de 7-metilguanosina con 55

un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I). En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende infrarregular selectivamente el inicio de la traducción de proteínas con un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I). En una realización, el compuesto proporcionado en la presente tiene una toxicidad mínima en la diana. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente tiene un índice terapéutico grande. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente inhibe el crecimiento del cáncer y al mismo tiempo tiene una toxicidad mínima para las células normales.

En una realización, el compuesto se dirige selectivamente a la vía de traducción de proteínas. En una realización y aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, el compuesto altera selectivamente el complejo eIF4F.

En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende la etapa de poner en contacto un compuesto proporcionado en la presente con una o más células de un cierto tipo de fibrosis que incluye, pero no se limita a la fibrosis específica de órgano (corazón, hígado, pulmón, riñón, médula ósea, piel, páncreas), otras formas de fibrosis (retroperitoneal, nefrogénica y quística), y trastornos del tejido conectivo (aterosclerosis, cirrosis, escleroderma, queloides, enfermedad de Crohn y endometriosis). En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende la etapa de poner en contacto un compuesto proporcionado en la presente con una o más células de un cierto tipo de cáncer que incluye, pero no se limita a cáncer metastásico, cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama ER+, o cáncer de mama ER-), carcinoma de células basales, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma, angiosarcoma, adenocarcinoma), cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, linfoma (por ejemplo, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso), tumores sólidos que no pueden ser retirados mediante cirugía, tumores sólidos localmente avanzados, tumores sólidos metastásicos, leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia mieloide crónica (LMC)), o tumores recurrentes o refractarios. En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende la etapa de poner en contacto un compuesto proporcionado en la presente con una o más células de un cierto tipo de trastorno que incluye, pero no se limita a síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin). En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende la etapa de poner en contacto un compuesto proporcionado en la presente con una o más células de un cierto tipo de trastorno que incluye, pero no se limita a carcinoma de células basales asociado con el síndrome de Gorlin. En ciertas realizaciones, la invención puede realizarse *in vivo*, *in vitro* y/o *ex vivo*. En ciertas realizaciones, la invención puede realizarse en un animal, por ejemplo, ratones o ratas. En ciertas realizaciones, la invención proporcionada en la presente comprende además la etapa de implantar un cierto tipo de células cancerosas (por ejemplo, de cáncer de mama) en un animal (por ejemplo, ratones o ratas) empleando un método conocido en la técnica, seguido de la etapa de tratar al animal con un compuesto proporcionado en la presente. El tiempo entre la etapa de implantación y la etapa de tratamiento puede variar para permitir el establecimiento y/o la metástasis del cáncer en el animal.

En una realización, el compuesto proporcionado en la presente modula las citoquinas segregadas desde células mononucleares de sangre periférica (PBMC) activadas y potencia la citotoxicidad en ciertas líneas de células cancerosas que incluyen, pero no se limitan a MDA-MB-468 (cáncer de mama triple negativo), XPA-1 (cáncer pancreático), y Panc-1 (cáncer pancreático).

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para inhibir o reducir la actividad de fibroblastos asociados a cáncer en el estroma tumoral. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente inhibe o reduce la alfa-actina del músculo liso.

En una realización, las células son sensibles a un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, en el que la CE_{50} del compuesto es menor que aproximadamente 0,001 μM , menor que aproximadamente 0,005 μM , menor que aproximadamente 0,01 μM , menor que aproximadamente 0,05 μM , menor que aproximadamente 0,1 μM , menor que aproximadamente 0,3 μM , menor que aproximadamente 0,5 μM , menor que aproximadamente 0,7 μM , menor que aproximadamente 1 μM , menor que aproximadamente 3 μM , menor que aproximadamente 5 μM , menor que aproximadamente 10 μM , menor que aproximadamente 15 μM , o menor que aproximadamente 30 μM . En una realización, las células son sensibles a un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, en el que la CE_{50} del compuesto está entre aproximadamente 0,001 μM y aproximadamente 30 μM , entre aproximadamente 0,01 μM y aproximadamente 30 μM , entre aproximadamente 0,1 μM y aproximadamente 30 μM , entre aproximadamente 1 μM y aproximadamente 30 μM , entre aproximadamente 3 μM y aproximadamente 30 μM , o entre aproximadamente 10 μM y aproximadamente 30 μM . En una realización, las células son sensibles a un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, en el que la CE_{50} del compuesto es de aproximadamente 0,001 μM , aproximadamente 0,005 μM , aproximadamente 0,01 μM , aproximadamente 0,05 μM , aproximadamente 0,1 μM , aproximadamente 0,3 μM , aproximadamente 0,5 μM , aproximadamente 0,7 μM , aproximadamente 1 μM , aproximadamente 3 μM , aproximadamente 5 μM ,

aproximadamente 10 μM , aproximadamente 15 μM , aproximadamente 30 μM , o mayor que 30 μM .

2. Tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno mediado por la traducción de proteínas, que comprende administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno mediado por eIF4E, que comprende administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, o una composición farmacéutica proporcionada en la presente. En una realización, el trastorno es cáncer, una enfermedad proliferativa, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama ER+, cáncer de mama ER-, síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin), carcinoma de células basales, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer pancreático, carcinoma pancreático, angiosarcoma pancreático, adenosarcoma pancreático, cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, linfoma, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso, tumores sólidos que no pueden ser retirados mediante cirugía, tumores sólidos localmente avanzados, tumores sólidos metastásicos, leucemia, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), o tumores recurrentes o refractarios. En una realización, el trastorno es el carcinoma de células basales asociado con el síndrome de Gorlin.

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de un trastorno, tales como un cáncer, un trastorno proliferativo o un trastorno mediado por la angiogénesis, en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos. En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es un mamífero. En una realización, el sujeto es un roedor, tal como, por ejemplo, ratones o ratas. En una realización, el sujeto es un primate. En una realización, el sujeto es un primate no humano, un animal de granja, tal como ganado vacuno, un animal de uso deportivo, tal como caballos, o un animal de compañía, tal como perros o gatos.

En una realización, se proporciona el uso de un compuesto, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la prevención o la mejora de un trastorno proporcionado en la presente. En una realización, se proporciona un compuesto, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de un trastorno proporcionado en la presente. En una realización, el trastorno es un cáncer. En una realización, el trastorno es una enfermedad proliferativa. En una realización, se proporciona el uso de un compuesto, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

En una realización, el trastorno que puede tratarse, prevenirse o mejorarse es un trastorno, una enfermedad o una afección asociado con los niveles de eIF4E en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos. En una realización, el trastorno que puede tratarse, prevenirse o mejorarse es un trastorno, una enfermedad o una afección asociado con el inicio de la traducción de proteínas en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos. En una realización, el trastorno que puede tratarse, prevenirse o mejorarse es un trastorno, una enfermedad o una afección mediado por el complejo eIF4F en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la

presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos.

En una realización, el trastorno que puede tratarse, prevenirse o mejorarse es un cáncer o una enfermedad proliferativa que incluye, pero no se limita a cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama ER+, o cáncer de mama ER-), síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin), carcinoma de células basales, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer pancreático (por ejemplo, carcinoma, angiosarcoma, adenosarcoma), cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, linfoma (por ejemplo, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso), tumores sólidos que no pueden ser retirados mediante cirugía, tumores sólidos localmente avanzados, tumores sólidos metastásicos, leucemia (por ejemplo, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), o leucemia mieloide crónica (LMC)), o tumores recurrentes o refractarios. En una realización, el trastorno que puede tratarse, prevenirse o mejorarse incluye, pero no se limita a síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin). En una realización, el trastorno que puede tratarse, prevenirse o mejorarse incluye, pero no se limita a carcinoma de células basales asociado con el síndrome de Gorlin.

En una realización, los compuestos proporcionados en la presente inhiben la angiogénesis y son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la angiogénesis. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para tratar tumores, por ejemplo, tumores sólidos, tales como, por ejemplo, tumor de colon, pulmón, pancreático, de ovario, mama y glioma. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para tratar la degeneración macular, tal como, por ejemplo, la degeneración macular húmeda relacionada con la edad. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente son útiles para tratar enfermedades inflamatorias/inmunológicas, tales como enfermedad de Crohn, enfermedad del intestino inflamatoria, síndrome de Sjogren, asma, rechazo de trasplantes de órganos, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis psoriática, psoriasis, y esclerosis múltiple. En una realización, los compuestos proporcionados en la presente son útiles como depilatorio.

En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende la etapa de identificar en un sujeto la presencia de un cierto tipo de cáncer. En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende la etapa de identificar en un sujeto la presencia de un cierto tipo de cáncer que es sensible a la modulación de eIF4E. En una realización, la invención proporcionada en la presente comprende la etapa de administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que padece cierto tipo de cáncer.

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar un cáncer en la fase de tumor primario, en los nódulos linfáticos y/o después de una metástasis distante, que comprende administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar un cáncer en la fase de tumor primario, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para prevenir la metástasis, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar un cáncer en los nódulos linfáticos, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar un cáncer después de una metástasis distante, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar un cáncer después de una metástasis distante, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite.

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar un cáncer en un sujeto que presenta un cáncer que puede extirparse quirúrgicamente, un cáncer localmente avanzado, un cáncer regionalmente avanzado y/o un cáncer con metástasis distante, que comprende administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar un cáncer en un sujeto que presenta un cáncer que puede

extirparse quirúrgicamente, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar un cáncer en un sujeto que presenta un cáncer localmente avanzado, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar un cáncer en un sujeto que presenta un cáncer regionalmente avanzado, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar un cáncer en un sujeto que presenta un cáncer con metástasis distante, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite.

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar el cáncer de mama, que comprenden administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que padece cáncer de mama. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar el cáncer de mama triple negativo, que comprende administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos.

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar ciertos estadios del cáncer de mama que incluyen, pero no se limitan al estadio 0, estadio I, estadio IIA, estadio IIB, estadio IIIA, estadio IIIB, estadio IIIC, y estadio IV, mediante la administración de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, a un sujeto que lo necesite. La estadificación del cáncer de mama puede definirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, según las líneas directrices proporcionadas por the American Joint Committee on Cancer (AJCC). En una realización, la estadificación del cáncer de mama se diseña y se agrupa basándose en la clasificación TNM, es decir, una clasificación basada en el estado del tumor primario (por ejemplo, TX, T0, Tis, T1, T2, T3, T4), los nódulos linfáticos regionales (por ejemplo, NX, N0, N1, N2, N3) y/o la metástasis distante (por ejemplo, MX, M0, M1), en un sujeto que padece cáncer de mama. Véase, por ejemplo, Breast, en: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual, 6ª ed., Nueva York, NY, Springer, 2002, 171-80.

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar sujetos que padecen cáncer de mama que incluye, por ejemplo, subtipos concretos de cáncer de mama, empleando un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos. En una realización, el tumor es negativo al receptor de estrógeno, negativo al receptor de progesterona y negativo a HER2. En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos que comprende la etapa de identificar en un sujeto la presencia de un tipo concreto de cáncer de mama que incluye, por ejemplo, cáncer de mama triple negativo, y la etapa de administrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, al sujeto.

En una realización, los trastornos, enfermedades o afecciones que pueden tratarse con un compuesto proporcionado en la presente incluyen, pero no se limitan a (1) enfermedades inflamatorias o alérgicas, que incluyen anafilaxis sistémica y trastornos de hipersensibilidad, dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos, alergias alimentarias (que incluyen la enfermedad celíaca y similares), y mastocitosis; (2) enfermedades inflamatorias del intestino, que incluyen la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileitis, y enteritis; (3) vasculitis, y síndrome de Behcet; (4) psoriasis y dermatosis inflamatorias, que incluyen dermatitis, eccema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgica, urticaria, patologías cutáneas víricas, que incluyen las derivadas de una infección por papilomavirus humano, VIH o RL, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y causadas por otros parásitos, y lupus eritematoso cutáneo; (5) asma y enfermedades alérgicas respiratorias, que incluyen asma alérgico, asma inducido por el ejercicio, rinitis alérgica, otitis media, conjuntivitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad del pulmón y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; (6) enfermedades autoinmunitarias, que incluyen artritis (que incluye reumatoide y psoriática), lupus eritematoso sistémico, diabetes de tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, y glomerulonefritis; (7) rechazo de injertos (que incluye rechazo de aloinjerto y enfermedad del injerto frente al receptor), por ejemplo, rechazo a trasplantes de piel, rechazo a

transplantes de órganos sólidos, rechazo a transplantes de médula ósea; (8) fiebre; (9) trastornos cardiovasculares, que incluyen insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, reestenosis, y estenosis vascular; (10) trastornos cerebrovasculares, que incluyen lesiones traumáticas del cerebro, ictus, lesiones por reperfusión isquémica y aneurisma; (11) cánceres de mama, piel, próstata, cérvix, útero, ovario, testículo, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático; (12) fibrosis, enfermedad del tejido conectivo, y sarcoidosis, (13) trastornos genitales y reproductivos, que incluyen la disfunción eréctil; (14) trastornos gastrointestinales, que incluyen gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis, y vómitos; (15) trastornos neurológicos, que incluyen la enfermedad de Alzheimer; (16) trastornos del sueño, que incluyen insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea del sueño, y síndrome de Pickwick; (17) dolor; (18) trastornos renales; (19) trastornos oculares, que incluyen glaucoma; y (20) enfermedades infecciosas, que incluyen VIH.

En una realización, el cáncer tratable con la invención proporcionada en la presente incluye, pero no se limita a (1) leucemias, que incluyen, pero no se limitan a leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemias mielocíticas agudas, tales como leucemia mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica, eritroleucemia y síndrome mielodisplásico o uno de sus síntomas (tales como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractaria (AR), AR con sideroblastos en anillo (ARSA), AR con exceso de blastos (AREB), AREB en transformación (AREB-T), preleucemia, y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC); (2) leucemias crónicas, que incluyen, pero no se limitan a leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica, y leucemia de células pilosas; (3) policitemia vera; (4) linfomas, que incluyen, pero no se limitan a enfermedad de Hodgkin y enfermedad no hodgkiniana; (5) mielomas múltiples, que incluyen, pero no se limitan a mieloma múltiple indolente, mieloma no secretor, mieloma osteoesclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario, y plasmacitoma extramedular; (6) macroglobulinemia de Waldenstrom; (7) gammopatía monoclonal de importancia indeterminada; (8) gammopatía monoclonal benigna; (9) enfermedad de la cadena pesada; (10) sarcomas óseos y del tejido conectivo, que incluyen, pero no se limitan a sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, tumor de células gigantes maligno, fibrosarcoma de hueso, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomas, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rhabdomyosarcoma, y sarcoma sinovial; (11) tumores cerebrales, que incluyen, pero no se limitan a glioma, astrocitoma, glioma del tronco cerebral, ependimoma, oligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma, y linfoma cerebral primario; (12) cáncer de mama, que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma, carcinoma lobular (microcítico), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget, y cáncer de mama inflamatorio; (13) cáncer adrenal, que incluye, pero no se limita a feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; (14) cáncer de tiroides, que incluye, pero no se limita a cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular, y cáncer de tiroides anaplásico; (15) cáncer pancreático, que incluye, pero no se limita a insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina, y tumor de células de islotos o carcinoide; (16) cáncer de pituitaria, que incluye, pero no se limita a enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia, y diabetes insípida; (17) cáncer de ojo, que incluye, pero no se limita a melanoma ocular, tal como melanoma de iris, melanoma coroidal, y melanoma de cuerpos ciliares, y retinoblastoma; (18) cáncer vaginal, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, y melanoma; (19) cáncer vulvar, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma, y enfermedad de Paget; (20) cánceres cervicales, que incluyen, pero no se limitan a carcinoma de células escamosas, y adenocarcinoma; (21) cáncer uterino, que incluye, pero no se limita a carcinoma endometrial y sarcoma uterino; (22) cáncer de ovario, que incluye, pero no se limita a carcinoma epitelial de ovario, tumor de bajo potencial de malignidad, tumor de células germinales, y tumor estromático; (23) cáncer esofágico, que incluye, pero no se limita a cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma quístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso, y carcinoma de células en grano de avena (microcítico); (24) cáncer de estómago, que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma, linfoma fungoso (polipoide), ulcerante, de propagación superficial, de propagación difusa, maligno, liposarcoma, fibrosarcoma, y carcinosarcoma; (25) cáncer de colon; (26) cáncer rectal; (27) cáncer de hígado, que incluye, pero no se limita a carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; (28) cáncer de la vesícula biliar, que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma; (29) colangiocarcinomas, que incluyen, pero no se limitan a papilar, nodular, y difuso; (30) cáncer de pulmón, que incluye, pero no se limita a cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, y cáncer de pulmón microcítico; (31) cáncer testicular, que incluye, pero no se limita a tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma teratoma, y coriocarcinoma (tumor del saco vitelino); (32) cáncer de próstata, que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma, leiomiomas, y rhabdomyosarcoma; (33) cáncer de pene; (34) cáncer oral, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células escamosas; (35) cáncer basal; (36) cáncer de glándulas salivares, que incluye, pero no se limita a adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide, y carcinoma adenoidequístico; (37) cáncer de faringe, que incluye, pero no se limita a cáncer de células escamosas y verrugoso; (38) cáncer de piel, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de propagación superficial, melanoma nodular, melanoma de lentigo maligno, y melanoma lentiginoso acral; (39) cáncer de riñón, que incluye, pero no se limita a cáncer de células renales, adenocarcinoma,

hipernefroma, fibrosarcoma, y cáncer de células de transición (pelvis renal y/o uréter); (40) tumor de Wilms; (41) cáncer de vejiga, que incluye, pero no se limita a carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma, y carcinosarcoma; y otros cánceres, que incluyen, pero no se limitan a mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangio-endoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, y adenocarcinomas papilares (véase, Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2ª ed., J.B. Lippincott Co., Filadelfia; y Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., EE. UU.).

Las realizaciones concretas proporcionan el tratamiento de un sujeto que padece cáncer empleando la invención proporcionada en la presente, junto con cirugía. Las realizaciones concretas proporcionan el tratamiento de un sujeto que padece cáncer empleando la invención proporcionada en la presente, junto con quimioterapia. Las realizaciones concretas proporcionan el tratamiento de un sujeto que padece cáncer empleando la invención proporcionada en la presente, junto con inmunoterapia. Las realizaciones concretas proporcionan el tratamiento de un sujeto que padece cáncer empleando la invención proporcionada en la presente, junto con terapia dirigida. Las realizaciones concretas proporcionan el tratamiento de un sujeto que padece cáncer empleando la invención proporcionada en la presente, junto con terapia de radiación. Las realizaciones concretas proporcionan el tratamiento de un sujeto que padece cáncer empleando la invención proporcionada en la presente, junto con dos o más tratamientos seleccionados de cirugía, quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, y terapia de radiación.

En ciertas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con la invención proporcionada en la presente no ha sido tratado con terapia anticáncer antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente. En ciertas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con la invención proporcionada en la presente ha sido tratado con una o más terapias anticáncer antes de la administración de un compuesto proporcionado en la presente. En ciertas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con la invención proporcionada en la presente ha sido tratado con un agente terapéutico para el cáncer, tal como se describe en la presente. En ciertas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con la invención proporcionada en la presente ha desarrollado resistencia a fármacos de la terapia anticáncer. En ciertas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con la invención proporcionada en la presente presenta un cáncer en recaída. En ciertas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con la invención proporcionada en la presente presenta un cáncer refractario. En ciertas realizaciones, el sujeto que se va a tratar con la invención proporcionada en la presente presenta un cáncer metastásico.

En una realización, en la presente se proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar un sujeto que padece cáncer, que comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en el que el cáncer es resistente a la terapia convencional (por ejemplo, es resistente a otros fármacos anticáncer). En una realización, el cáncer tratado con un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), es resistente a uno o más fármacos anticáncer que incluyen, pero no se limitan a vincristina, taxol, citarabina y/o doxorubicina. En una realización, el cáncer es resistente a un agente terapéutico descrito en la presente (por ejemplo, sección E.5, a continuación). En una realización, el cáncer es resistente a la vincristina. En una realización, el cáncer es resistente al taxol. En una realización, el cáncer es resistente a la citarabina. En una realización, el cáncer es resistente a la doxorubicina. En una realización, el cáncer es resistente a un agente terapéutico que modula la formación de microtúbulos. En una realización, el cáncer es resistente a un agente terapéutico que está asociado con la resistencia a múltiples fármacos mediada por p-glicoproteína.

En una realización, la invención proporcionada en la presente incluye tratar un sujeto independientemente de la edad del paciente, aunque algunas enfermedades o trastornos son más habituales en ciertos grupos de edad. En la presente también se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que ha sido sometido a cirugía para intentar tratar la enfermedad o trastorno implicado. En la presente también se proporcionan compuestos para su uso en un método para tratar a un sujeto que no ha sido sometido a cirugía para intentar tratar la enfermedad o trastorno implicado. Debido a que los sujetos con cáncer presentan manifestaciones clínicas heterogéneas y diversos resultados clínicos, el tratamiento que se da a un paciente concreto puede variar dependiendo de su pronóstico. Los expertos en la técnica serán capaces de determinar con facilidad y sin experimentación indebida los agentes secundarios, tipos de cirugía y tipos de terapia convencional no basada en fármacos específicos que pueden emplearse de modo eficaz para tratar a un sujeto individual con cáncer.

En cada realización proporcionada en la presente, la invención puede comprender también una o más etapas de diagnóstico para determinar, por ejemplo, el tipo de cáncer, la presencia de tipos de células concretas y/o la estadificación de la enfermedad en un sujeto.

En cada realización proporcionada en la presente, la invención puede comprender también una etapa de evaluación de la enfermedad después de administrar el compuesto o la composición farmacéutica al sujeto para determinar, por ejemplo, los cambios en uno o más marcadores moleculares, tal como se describe en la presente en otro punto, los cambios en el tamaño y la localización del tumor y/u otros puntos de referencia empleados por los expertos en la técnica para determinar la prognosis del cáncer en un sujeto.

3. Biomarcadores

En ciertas realizaciones, pueden emplearse biomarcadores apropiados para determinar o predecir el efecto de la invención proporcionada en la presente sobre el estado de enfermedad y para proporcionar una guía para determinar el programa de dosificación y la cantidad de dosificación. En realizaciones concretas, el beneficio mayor es un beneficio de supervivencia global. En realizaciones concretas, el beneficio mayor es la estasis y remisión del tumor. En realizaciones concretas, el beneficio mayor es la prevención de la recurrencia del tumor. En una realización, en la presente se proporciona un método para determinar si un paciente diagnosticado con cáncer tiene una mayor probabilidad de obtener un beneficio mayor del tratamiento con un compuesto proporcionado en la presente, mediante la evaluación del nivel de eIF4E en muestras de biopsia tumorales obtenidas del paciente. En una realización, en la presente se proporciona un método para determinar si un paciente diagnosticado con cáncer tiene una mayor probabilidad de obtener un beneficio mayor del tratamiento con un compuesto proporcionado en la presente, mediante la evaluación de la sensibilidad de las células cancerosas obtenidas del paciente a la infrarregulación del inicio de la traducción de proteínas. En una realización, el método comprende evaluar la actividad de un compuesto proporcionado en la presente en muestras de biopsia tumorales *in vitro*. En una realización, el método comprende evaluar los niveles de uno o más factores de crecimiento y/o citoquinas que son importantes en el avance del cáncer y que son débilmente traducidas. En una realización, los marcadores de factores de crecimiento y los marcadores de citoquinas incluyen, pero no se limitan a VEGF, FGF, IL-1, y TGF- β . En una realización, en la presente se proporciona un método para determinar la respuesta de un paciente al tratamiento con un compuesto proporcionado en la presente, mediante la evaluación de uno o más de los biomarcadores moleculares descritos en la presente. En una realización, la dosificación de un compuesto usado en el tratamiento de un paciente se ajusta basándose en el resultado de las respuestas de los biomarcadores en el paciente concreto después de un tratamiento inicial con el compuesto.

4. Administración de compuestos

Dependiendo del trastorno, enfermedad o afección que se va a tratar y de la condición del sujeto, los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden administrarse por las vía de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) y pueden formularse, por sí solos o en combinación, en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración. También se proporciona la administración de los compuestos o las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente en una formulación en depot (de liberación lenta), en la que el ingrediente activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo predefinido. En una realización, el compuesto o la composición se administra por vía oral. En una realización, el compuesto o la composición se administra por vía parenteral. En una realización, el compuesto o la composición se administra por vía intravenosa.

Ciertas realizaciones de la presente proporcionan la administración de un compuesto proporcionado en la presente mediante la administración por las vías intravenosa (IV), subcutánea (SC) u oral. Ciertas realizaciones de la presente proporcionan la coadministración de un compuesto proporcionado en la presente con uno o más agentes activos adicionales para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico en sujetos que lo necesiten. El agente o agentes coadministrados pueden ser un agente terapéutico para el cáncer, según se describe en la presente. En ciertas realizaciones, el agente o agentes coadministrados pueden dosificarse, por ejemplo, por vía oral o mediante inyección (por ejemplo, IV o SC).

Ciertas realizaciones de la presente proporcionan el tratamiento de trastornos de proliferación celular anómala, que comprende administrar un compuesto proporcionado en la presente empleando, por ejemplo, métodos de administración IV, SC y/u oral. En ciertas realizaciones, los ciclos de tratamiento comprenden múltiples dosis administradas a un sujeto que lo necesite a lo largo de múltiples días (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o más de 14 días), opcionalmente seguido de un descanso de la dosificación de tratamiento (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o más de 14 días). Las cantidades de dosificación adecuadas para los métodos proporcionados en la presente incluyen, por ejemplo, cantidades terapéuticamente eficaces y cantidades profilácticamente eficaces. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la cantidad de un compuesto proporcionado en la presente administrado en la invención proporcionada en la presente puede variar, por ejemplo, entre aproximadamente 10 mg/día y aproximadamente 2,000 mg/día, entre aproximadamente 20 mg/día y aproximadamente 1.000 mg/día, entre aproximadamente 50 mg/día y aproximadamente 1.000 mg/día, entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 1.000 mg/día, entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 500 mg/día, entre aproximadamente 100 mg/día y aproximadamente 200 mg/día, o entre aproximadamente 200 mg/día y aproximadamente 500 mg/día. En ciertas realizaciones, las dosificaciones concretas son, por ejemplo, de hasta aproximadamente 10 mg/día, hasta aproximadamente 20 mg/día, hasta aproximadamente 40 mg/día, hasta aproximadamente 60 mg/día, hasta aproximadamente 80 mg/día, hasta aproximadamente 100 mg/día, hasta aproximadamente 120 mg/día, hasta aproximadamente 140 mg/día, hasta aproximadamente 150 mg/día, hasta aproximadamente 160 mg/día, hasta aproximadamente 180 mg/día, hasta aproximadamente 200 mg/día, hasta aproximadamente 220 mg/día, hasta aproximadamente 240 mg/día, hasta aproximadamente 250 mg/día, hasta aproximadamente 260 mg/día, hasta aproximadamente 280 mg/día, hasta

aproximadamente 300 mg/día, hasta aproximadamente 320 mg/día, hasta aproximadamente 350 mg/día, hasta aproximadamente 400 mg/día, hasta aproximadamente 450 mg/día, hasta aproximadamente 500 mg/día, hasta aproximadamente 750 mg/día, o hasta aproximadamente 1000 mg/día. En ciertas realizaciones, las dosificaciones concretas son, por ejemplo, de aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 50 mg/día, aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 120 mg/día, aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 250 mg/día, aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 350 mg/día, aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 450 mg/día, aproximadamente 500 mg/día, aproximadamente 600 mg/día, aproximadamente 700 mg/día, aproximadamente 800 mg/día, aproximadamente 900 mg/día, aproximadamente 1.000 mg/día, aproximadamente 1.200 mg/día, o aproximadamente 1.500 mg/día.

En una realización, la cantidad de un compuesto proporcionado en la presente en la composición farmacéutica o forma de dosificación proporcionadas en la presente puede variar, por ejemplo, entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 2.000 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 2.000 mg, entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 2.000 mg, entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1.000 mg, entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg, entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 250 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de un compuesto proporcionado en la presente en la composición farmacéutica o forma de dosificación proporcionadas en la presente es de, por ejemplo, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 1.000 mg, aproximadamente 1.200 mg, o aproximadamente 1.500 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad de un compuesto proporcionado en la presente en la composición farmacéutica o forma de dosificación proporcionadas en la presente es de, por ejemplo, hasta aproximadamente 10 mg, hasta aproximadamente 20 mg, hasta aproximadamente 50 mg, hasta aproximadamente 75 mg, hasta aproximadamente 100 mg, hasta aproximadamente 120 mg, hasta aproximadamente 150 mg, hasta aproximadamente 200 mg, hasta aproximadamente 250 mg, hasta aproximadamente 300 mg, hasta aproximadamente 350 mg, hasta aproximadamente 400 mg, hasta aproximadamente 450 mg, hasta aproximadamente 500 mg, hasta aproximadamente 600 mg, hasta aproximadamente 700 mg, hasta aproximadamente 800 mg, hasta aproximadamente 900 mg, hasta aproximadamente 1.000 mg, hasta aproximadamente 1.200 mg, o hasta aproximadamente 1.500 mg.

En una realización, el compuesto o la composición puede administrarse como una única dosis, tal como, por ejemplo, en una única inyección en embolada o comprimidos o píldoras orales; o a lo largo del tiempo, tal como, por ejemplo, una infusión continua a lo largo del tiempo o dosis en embolada divididas a lo largo del tiempo. En una realización, el compuesto o la composición puede administrarse repetidamente si es necesario, por ejemplo, hasta que el paciente experimente una regresión o la estabilización de la enfermedad, o hasta que el paciente experimente un avance de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Por ejemplo, la estabilización de la enfermedad para tumores sólidos en general significa que el diámetro perpendicular de las lesiones mensurables no aumenta en 25% o más desde la última medición. Véase, por ejemplo, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines, Journal of the National Cancer Institute, 92(3): 205-216 (2000). La estabilización de la enfermedad o la falta de estabilización se determina por medio de métodos conocidos en la técnica, tales como la evaluación de los síntomas del paciente, el examen físico, la visualización del tumor mediante formación de imágenes empleando rayos X, CAT, PET, o barrido MRI y otras modalidades de evaluación aceptadas habitualmente.

En una realización, el compuesto o la composición puede administrarse una vez diaria (QD), o dividirse en múltiples dosis diarias, tales como dos veces diarias (BID), tres veces diarias (TID) y cuatro veces diarias (QID). En una realización, la administración puede ser continua (es decir, a diario durante días consecutivos o cada día), intermitente, por ejemplo, en ciclos (es decir, se incluyen días, semanas o meses de descanso en los que no se administra el fármaco). En una realización, el compuesto o la composición se administra a diario, por ejemplo, una o más de una vez cada día durante un periodo de tiempo. En una realización, el compuesto o la composición se administra a diario durante un periodo ininterrumpido de al menos 7 días, en algunas realizaciones de hasta 52 semanas. En una realización, el compuesto o la composición se administra de modo intermitente, es decir, parando y comenzando a intervalos regulares o irregulares. En una realización, el compuesto o la composición se administra durante uno o seis días por semana. En una realización, el compuesto o la composición se administra en ciclos (por ejemplo, una administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, después un periodo de descanso sin administración de hasta una semana). En una realización, el compuesto o la composición se administra en días alternos. En una realización, el compuesto o la composición se administra en ciclos (por ejemplo, se administra a diario o continuamente durante un cierto periodo, interrumpido por un periodo de descanso).

En una realización, la frecuencia de la administración varía de aproximadamente a diario a aproximadamente cada mes. En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición se administra una vez diaria, dos veces diarias, tres veces diarias, cuatro veces diarias, en días alternos, dos veces semanales, una vez semanal, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas.

En una realización, el compuesto o la composición se administra a diario de un día a seis meses, de una semana a tres meses, de una semana a cuatro semanas, de una semana a tres semanas, o de una semana a dos semanas. En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición se administra a diario durante una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas. En una realización, el compuesto o la composición se administra una vez diaria durante aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 21 semanas, o aproximadamente 26 semanas. En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición se administra de modo intermitente. En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición se administra de modo continuo. En ciertas realizaciones, el compuesto o la composición se administra a un sujeto en ciclos. La terapia de ciclos implica la administración de un agente activo durante un periodo de tiempo, seguido de un descanso durante un periodo de tiempo, y repitiendo esta administración secuencial. La terapia de ciclos puede reducir el desarrollo de resistencia, evitar o reducir los efectos secundarios y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

Se entiende que la duración del tratamiento puede variar según la edad, el peso y el trastorno del sujeto que se está tratando y puede ser determinada de modo empírico empleando protocolos de ensayo conocidos o según el criterio profesional de la persona que proporciona o supervisa el tratamiento. Los médicos serán capaces de determinar con facilidad y sin experimentación indebida una dosis del fármaco y una duración del tratamiento eficaces para tratar a un individuo que padece un tipo concreto de cáncer.

5. Agentes terapéuticos coadministrados

En una realización, la invención proporcionada en la presente para tratar, prevenir o mejorar un trastorno proporcionado en la presente comprende coadministrar un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, con uno o más agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, agentes terapéuticos para el cáncer, para producir un efecto terapéutico sinérgico. En una realización, el trastorno que se está tratando, previniendo o mejorando es el cáncer. En una realización, los agentes terapéuticos coadministrados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, agentes citotóxicos, antimetabolitos, antifolatos, inhibidores de HDAC, tales como MGCD0103 (conocido anteriormente como N-(2-aminofenil)-4-((4-(piridin-3-il)pirimidin-2-ilamino)metil)benzamida), agentes intercalantes del ADN, agentes reticulantes del ADN, agentes alquilantes del ADN, agentes de ruptura del ADN, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de CDK, inhibidores de JAK, agentes antiangiogénicos, inhibidores de Bcr-Abl, inhibidores de HER2, inhibidores de EGFR, inhibidores de VEGFR, inhibidores de PDGFR, inhibidores de HGFR, inhibidores de IGFR, inhibidores de c-Kit, inhibidores de la vía de Ras, inhibidores de PI3K, inhibidores de quinasas de transporte dirigido múltiple, inhibidores de mTOR, antiestrógenos, antiandrógenos, inhibidores de aromatasa, análogos de somatostatina, moduladores de ER, agentes antitubulina, vinca-alcaloides, taxanos, inhibidores de HSP, antagonistas suavizados, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de COX-2, agentes antimetastásicos, inmunosupresores, compuestos biológicos, tales como anticuerpos, y terapias hormonales. El agente coadministrado puede dosificarse, por ejemplo, por vía oral o mediante inyección. En una realización, cada método proporcionado en la presente puede comprender además independientemente la etapa de administrar un segundo agente terapéutico que incluye, por ejemplo, un agente anticáncer.

En una realización, dichos uno o más agentes terapéuticos son un agente anticáncer que se va a coadministrar con un compuesto proporcionado en la presente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos. En una realización, el agente anticáncer es un antimetabolito que incluye, pero no se limita a 5-fluoro-uracilo, metotrexato, citarabina, citarabina a alta dosis, y fludarabina. En una realización, el agente anticáncer es un agente antimicrotúbulos que incluye, pero no se limita a vinca-alcaloides (por ejemplo, vincristina y vinblastina) y taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel). En una realización, el agente anticáncer es un agente alquilante que incluye, pero no se limita a ciclofosfamida, melfalano, carmustina, y nitrosoureas (por ejemplo, hidroxiurea y biscloroetilnitrosourea). En una realización, el agente anticáncer es un agente de platino que incluye, pero no se limita a cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, satraplatino (JM-216), y CI-973. En una realización, el agente anticáncer es una antraciclina que incluye, pero no se limita a doxorubicina y daunorubicina. En una realización, el agente anticáncer es un antibiótico antitumoral que incluye, pero no se limita a mitomicina, idarubicina, adriamicina y daunomicina (también conocida como daunorubicina). En una realización, el agente anticáncer es un inhibidor de topoisomerasa, por ejemplo, etopósido y camptotecinas. En una realización, el agente anticáncer se selecciona del grupo que consiste en adriamicina, busulfano, citarabina, ciclofosfamida, dexametasona, fludarabina, fluorouracilo, hidroxiurea, interferones, oblimersen, derivados del platino, taxol, topotecano, y vincristina.

En una realización, la vía de administración del compuesto proporcionado en la presente es independiente de la vía de administración de una segunda terapia. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente se administra por vía oral. En otra una realización, el compuesto proporcionado en la presente se administra por vía intravenosa. Según estas realizaciones, es decir, la administración del compuesto proporcionado en la presente por vía oral o intravenosa, la segunda terapia puede administrarse por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal, liposomal, mediante inhalación,

vaginal, intraocular, a través de administración local por catéter o implante de estenosis, subcutánea, intraadiposa, intraarticular, intratecal, o en una forma de dosificación de liberación lenta. En una realización, el compuesto proporcionado en la presente y una segunda terapia se administran por la misma vía de administración, por ejemplo, oral o intravenosa. En otra realización, el compuesto proporcionado en la presente se administra por una vía de administración, por ejemplo, oral, mientras que el segundo agente (por ejemplo, un agente anticáncer) se administra por otra vía de administración, por ejemplo, intravenosa. En otra realización, el compuesto proporcionado en la presente se administra por una vía de administración, por ejemplo, intravenosa, mientras que el segundo agente (por ejemplo, un agente anticáncer) se administra por otra vía de administración, por ejemplo, oral.

Otros agentes terapéuticos adecuados también pueden incluir, pero no se limitan a (1) agentes alfa-adrenérgicos; (2) agentes antiarrítmicos; (3) agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; (4) antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina, y plicamicina; (5) agentes anticáncer y agentes citotóxicos, por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etileniminas, y triazenos; (6) anticoagulantes, tales como acenocumarol, argatrobano, bivalirudina, lepirudina, fondaparinux, heparina, fenindiona, warfarina, y ximelagatran; (7) agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glimepirida, gliburida, y glipizida), tiazolidindionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona, y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; (8) agentes antifúngicos, tales como amorolfina, anfotericina B, anidulafungina, bifonazol, butenafina, butoconazol, caspofungina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, fenticonazol, filipina, fluconazol, isoconazol, itraconazol, cetoconazol, micafungina, miconazol, naftifina, natamicina, nistatina, oxiconazol, ravuconazol, posaconazol, rimocidina, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, terconazol, tioconazol, y voriconazol; (9) antiinflamatorios, por ejemplo, agentes antiinflamatorios no esteroideos, tales como aceclofenaco, acemetacina, amoxiciprina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de magnesio colina, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, lornoxicamo, loxoprofeno, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicamo, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicamo, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfpirazona, suprofen, tenoxicamo, ácido tiaprofénico, y tolmetina; (10) antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de pirimidina; (11) agentes antiplaquetas, tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abciximab, eptifibatida, y tirofibano), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), cilostazol, dipiridamol, y aspirina; (12) antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus), y micofenolato mofetilo; (13) anticuerpos anti-TNF o receptor soluble de TNF, tales como etanercept, rapamicina, y leflunimida; (14) inhibidores de α P2; (15) agentes beta-adrenérgicos, tales como carvedilol y metoprolol; (16) secuestrantes de ácido biliar, tales como questrano; (17) bloqueantes del canal de calcio, tales como besilato de amlodipina; (18) agentes quimioterapéuticos; (19) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; (20) ciclosporinas; (21) fármacos citotóxicos, tales como azatioprina y ciclofosfamida; (22) diuréticos, tales como clorotiazida, hidrocortotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, ticrinafeno, clortalidona, furosenida, muzolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, y espironolactona; (23) inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), tales como fosforamidona; (24) enzimas, tales como L-asparaginasa; (25) inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa; (26) inhibidores de la farnesil-proteína transferasa; (27) fibratos; (28) inhibidores del factor de crecimiento, tales como moduladores de la actividad PDGF; (29) secretagogos de la hormona del crecimiento; (30) inhibidores de la HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (conocida anteriormente como itavastatina, nisvastatina, o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, atavastatina, o visastatina); inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); (31) agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, y acetato de octreotida; (32) inmunosupresores; (33) antagonistas del receptor de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; (34) agentes disruptores de microtubúlos, tales como ecteinascidinas; (35) agentes estabilizantes de microtubúlos, tales como pacitaxel, docetaxel, y eptilonas A-F; (36) inhibidores de MTP; (37) niacina; (38) inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, y vardenafil); (39) productos derivados de plantas, tales como vinca-alcaloides, epipodofilotoxinas, y taxanos; (40) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (41) complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino, y carboplatino; (42) abridores del canal de potasio; (43) inhibidores de la prenil-proteína transferasa; (44) inhibidores de la proteína tirosina quinasa; (45) inhibidores de renina; (46) inhibidores de la escualeno sintetasa; (47) esteroides, tales como aldosterona, beclometasona, betametasona, acetato de desoxicorticosterona, fludrocortisona, hidrocortisona (cortisol), prednisolona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, y triamcinolona; (48) inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidapo; (49) inhibidores de la trombina, tales como hirudina; (50) agentes trombolíticos, tales como anistreplasa, reteplasa, tenecteplasa, activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa, y complejo activador de plasminógeno estreptoquinasa anoisilada (APSAC); (51) antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetrobano; (52) inhibidores de topoisomerasa; (53) inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores de NEP-ACE duales), tales como omapatrilato y gemopatrilato; y (54) otros agentes diversos, tales como hidroxiurea, procarbazona, mitofano, hexametilmelamina, y compuestos de oro.

En una realización, otras terapias o agentes anticáncer que pueden utilizarse en combinación con los compuestos proporcionados en la presente incluyen cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia, e isótopos radiactivos sistémicos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones, interleuquinas, y factor de necrosis tumoral (TNF)), hipertermia y crioterapia, agentes para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, antieméticos), y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados que incluyen, pero no se limitan a fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalano, e ifosfamida), antimetabolitos (citarabina, citarabina a alta dosis, y metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracil, citarabina, y gemcitabina), venenos de huso (vinblastina, vincristina, vinorelbina, y paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecano, y topotecano), antibióticos (daunorubicina, doxorubicina, bleomicina, y mitomicina), nitrosoureas (carmustina y lomustina), ácidos inorgánicos (cisplatino y carboplatino), enzimas (asparaginasa), y hormonas (tamoxifeno, leuprolida, flutamida, y megestrol), imatinib, adriamicina, dexametasona, y ciclofosfamida. Para otras terapias para el cáncer disponibles véase, por ejemplo, <http://www.fda.gov/>, The Merck Manual, 18ª ed., 2006; y PDR: Physician Desk Reference 2010, 64ª ed., 2009.

15 Ejemplos

Ciertas realizaciones se ilustran mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

A. Síntesis de compuestos

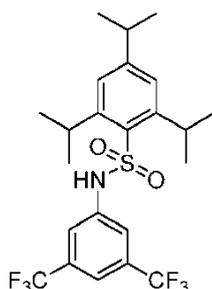
En los siguientes ejemplos, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se indican en grados Celsius y todas las partes y los porcentajes están en peso. Los reactivos pueden adquirirse en suministradores comerciales, tales como Sigma-Aldrich Chemical Company, y pueden emplearse sin mayor purificación, a menos que se indique lo contrario. Los reactivos también pueden prepararse siguiendo procedimientos de la bibliografía convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Los disolventes pueden adquirirse en Aldrich en botellas Sure-Seal y usarse tal cual se reciben. Todos los disolventes pueden purificarse empleando métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, a menos que se indique lo contrario.

Todas las reacciones indicadas a continuación se realizaron en general a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. En una realización, los matraces de reacción se equiparon con un septo de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. En una realización, se realizó una cromatografía en capa fina analítica (TLC) empleando placas prerrevestidas con sílice sobre un soporte de vidrio (gel de sílice Whatman MK6F 60 Å, placas 2,5 X 7,6 cm de TLC) y se eluyó con las proporciones de disolventes apropiadas (en v/v). En una realización, las reacciones se ensayaron mediante TLC, HPLC, o LCMS, y se terminaron según se juzga por el consumo del material de partida. En una realización, la visualización de la placas de TLC se realizó con luz UV (longitud de onda 254) o con un disolvente de visualización de TLC apropiado, tal como una disolución acuosa básica de KMnO_4 activada con calor. En una realización, se realizó una cromatografía en columna de resolución rápida (véase, por ejemplo, Still *et al.*, J. Org. Chem., 43:2923 (1978)) empleando gel de sílice 60 (gel de sílice Whatman 60 Å, malla 70-230 ASTM) o diversos sistemas de MPLC.

Las estructuras de los compuestos en los siguientes ejemplos se confirmaron mediante uno o más de los siguientes métodos: espectroscopía de resonancia magnética de protón, espectroscopía de masas, microanálisis elemental, y punto de fusión. En una realización, los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN de ^1H) se determinaron empleando un espectrómetro de RMN que funciona a cierta potencia de campo. Los desplazamiento químicos se indican en partes por millón (ppm, δ) campo abajo de un patrón interno, tal como TMS. Como alternativa, los espectros de RMN de ^1H se referencian a señales procedentes de protones residuales en disolventes deuterados como sigue: $\text{CDCl}_3 = 7,25$ ppm; $\text{DMSO-d}_6 = 2,49$ ppm; $\text{C}_6\text{D}_6 = 7,16$ ppm; $\text{CD}_3\text{OD} = 3,30$ ppm. Las multiplicidades de los picos se indican como sigue: s, singulete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; q, cuartete; a, ancho; y m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se indican en hercios (Hz). En una realización, los datos de los espectros de masas (MS) se obtuvieron empleando un espectrómetro de masas con ionización APCI o ESI.

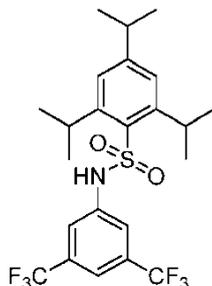
Ejemplo 1

Compuesto 1: N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,4,6-triisopropilbencensulfonamida



Método A. Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (0,210 g, 0,693 mmol) a una disolución de 3,5-bis-trifluorometilfenilamina (0,159 g, 0,693 mmol) en piridina seca (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante un día, la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se lavó con HCl diluido (2 X 30 ml), seguido de NaHCO₃ saturado (2 X 30 ml) y después salmuera (NaCl saturado, 2 X 30 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la mezcla se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice empleando hexanos/acetato de etilo (10:1) para producir el compuesto del título (0,046 g, 13% de rendimiento). ES-MS Q1 negativo (m/z): 494,7. RMN de ¹H (CDCl₃): 7,55 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,23 (m, 18H).

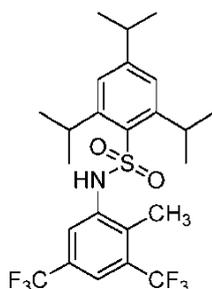
10 **Compuesto 1: N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,4,6-triisopropilbencensulfonamida**



Método B. Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (5,00 g, 16,5 mmol) a una disolución de 3,5-bis(trifluorometil)anilina (3,79 g, 16,5 mmol) en piridina seca (4 ml). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante dos días y después se concentró al vacío. A esto se le añadió éter dietílico (100 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (2 X 30 ml), seguido de NaHCO₃ saturado (2 X 30 ml) y después NaCl saturado (2 X 30 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la mezcla se concentró al vacío. El compuesto bruto se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice, se eluyó con éter y se concentró. El sólido resultante se trituró con hexanos para producir el compuesto del título (3,72 g, 43% de rendimiento). ES-MS Q1 negativo (m/z): 494,7. RMN de ¹H NMR (CDCl₃): 7,55 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,18 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,23 (m, 18H).

Ejemplo 2

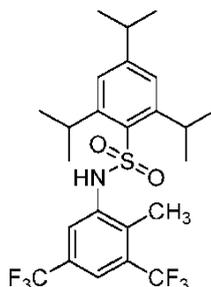
Compuesto 2: N-[2-metil-3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,4,6-triisopropilbencensulfonamida



Método A. Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (0,150 g, 0,495 mmol) a una disolución de 2-metil-3,5-bis-trifluorometilfenilamina (0,120 g, 0,495 mmol) en piridina seca (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante un día, la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se lavó con HCl diluido (2 X 30 ml), seguido de NaHCO₃ saturado (2 X 30 ml) y después salmuera (NaCl saturado, 2 X 30 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la mezcla se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice empleando hexanos/acetato de etilo (10:1) para producir el compuesto del título (0,050 g, 20% de rendimiento). ES-MS Q1 negativo (m/z): 508,5. RMN de ¹H (CDCl₃): 7,67 (s,

1H), 7,19 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,25 (d, 6H), 1,18 (d, 12 H).

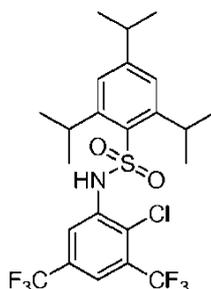
Compuesto 2: N-[2-metil-3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,4,6-triisopropilbencensulfonamida



- 5 Método B. Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (2,49 g, 8,23 mmol) a una disolución de 2-metil-3,5-bis-(trifluorometil)anilina (2,00 g, 8,23 mmol) y piridina seca (3 ml) en un vial de centelleo de 20 ml. La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante un día y después se agitó a 30 °C durante un día. Después la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió éter dietílico (125 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (3 X 30 ml), seguido de NaOH 0,1 N (2 X 30 ml) y después NaCl saturado (2 X 30 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la disolución se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se trituroó con hexanos (3 X 10 ml) y después se secó al vacío para producir el compuesto del título (1,68 g, 40% de rendimiento). ES-MS negativo Q1 (m/z): 508,5. LCMS (M+Na): 532. RMN de ¹H (CDCl₃): 7,67 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,98 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,25 (d, 6H), 1,18 (d, 12 H).

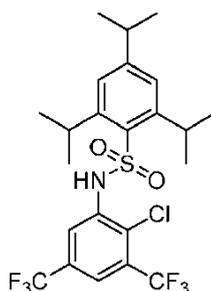
Ejemplo 3

- 15 **Compuesto 3: N-[2-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,4,6-triisopropilbencensulfonamida**



- 20 Método A. Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (0,520 g, 1,97 mmol) a una disolución de 2-cloro-3,5-bis-trifluorometilfenilamina (0,597 g, 1,97 mmol) en piridina seca (4 ml). Después de agitar bajo una atmósfera de nitrógeno a 78 °C durante un día, la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió acetato de etilo (90 ml), y la mezcla se lavó con HCl diluido (2 X 60 ml), seguido de NaHCO₃ saturado (2 X 60 ml) y después salmuera (NaCl saturado, 2 X 60 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la mezcla se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice empleando hexanos/acetato de etilo (10:1) y se recristalizó en hexanos/éter (2:1) para producir el compuesto del título (0,175 g, 18% de rendimiento). ES-MS negativo Q1 (m/z): 528,9. RMN de ¹H (CDCl₃): 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (sa, 1H), 7,19 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,24 (m, 18H).

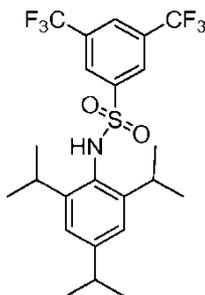
Compuesto 3: N-[2-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,4,6-triisopropilbencensulfonamida



Método B. Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (2,49 g, 8,23 mmol) a una disolución de 2-cloro-3,5-bis-(trifluorometil)anilina (2,17 g, 8,23 mmol) y piridina seca (3 ml) en un vial de centelleo de 20 ml. La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante un día y después se agitó a 30 °C durante un día. Después la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió éter dietílico (125 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (3 X 30 ml), seguido de NaOH 0,1 N (2 X 30 ml) y después NaCl saturado (2 X 30 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la disolución se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se trituró con hexanos (3 X 10 ml) y después se secó al vacío para producir el compuesto del título (1,26 g, 29% de rendimiento). ES-MS negativo Q1 (m/z): 528,9. RMN de ¹H (CDCl₃): 7,64 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,45 (sa, 1H), 7,19 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 1,24 (m, 18H).

10 Ejemplo 4

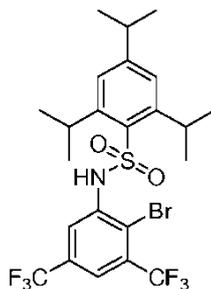
Compuesto 4: 3,5-bis(trifluorometil)-N-(2,4,6-triisopropilfenil)bencensulfonamida



Se añadió cloruro de 3,5-bis(trifluorometil)bencensulfonilo (0,037 g, 0,12 mmol) a una disolución de 2,4,6-triisopropilanilina (0,025 g, 0,11 mmol) en piridina seca (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante un día, la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1N (2 X 20 ml), seguido de NaHCO₃ saturado (2 X 20 ml) y después NaCl saturado (2 X 20 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la mezcla se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice empleando hexanos/acetato de etilo (4:1) para producir el compuesto del título (0,040 g, 71% de rendimiento). ES-MS negativo Q1 (m/z): 494,6. RMN de ¹H (CDCl₃): 8,14 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,05 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 1,23 (d, 6H), 0,98 (d, 12H).

Ejemplo 5

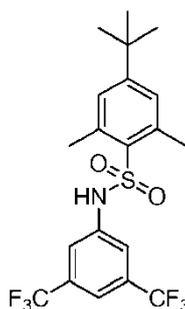
Compuesto 5: N-[2-bromo-3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,4,6-triisopropilbencensulfonamida



Se añadió cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (0,491 g, 1,59 mmol) a una disolución de 2-bromo-3,5-bis(trifluorometil)anilina (0,483 g, 1,59 mmol) en piridina seca (1 ml). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante un día y después se agitó a 30 °C durante un día. Después la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió éter dietílico (100 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (3 X 30 ml), seguido de NaOH 0,1 N (2 X 30 ml) y después NaCl saturado (2 X 30 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la disolución se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice empleando hexanos/acetato de etilo (10:1) para producir el compuesto del título (0,036 g, 4% de rendimiento). LCMS (M+Na): 597.

Ejemplo 6

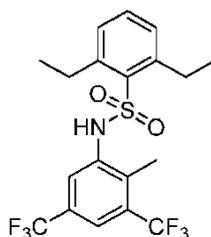
Compuesto 6: N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-4-terc-butil-2,6-dimetilbencensulfonamida



5 Se añadió cloruro de 4-tert-butil-2,6-dimetilbencensulfonilo (0,100 g, 0,383 mmol) a una disolución de 3,5-bis(trifluorometil)anilina (0,089 g, 0,387 mmol) en piridina seca (1 ml). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante un día y después se agitó a 30 °C durante un día. Después la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió éter dietílico (60 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (3 X 20 ml), seguido de NaOH 0,1 N (2 X 20 ml) y después NaCl saturado (2 X 20 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la disolución se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se trituró con hexanos (2 X 10 ml) para producir el compuesto del título (0,040 g, 23% de rendimiento). LCMS (M+Na): 476.

Ejemplo 7

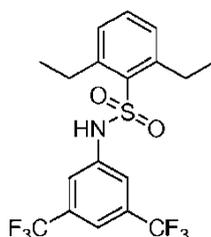
10 **Compuesto 7: 2,6-dietil-N-[2-metil-3,5-bis(trifluorometil)fenil]bencensulfonamida**



15 Se añadió cloruro de 2,6-dietilbencensulfonilo (0,100 g, 0,430 mmol) a una disolución de 2-metil-3,5-bis(trifluorometil)anilina (0,106 g, 0,434 mmol) en piridina seca (1 ml). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante un día y después se agitó a 30 °C durante un día. Después la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió éter dietílico (60 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (3 X 20 ml), seguido de NaOH 0,1 N (2 X 20 ml) y después NaCl saturado (2 X 20 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la disolución se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice empleando hexanos/acetato de etilo (4:1) para producir el compuesto del título (0,080 g, 42% de rendimiento). LCMS (M+Na): 461.

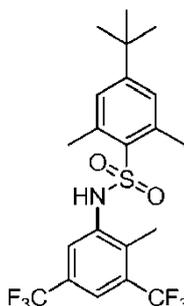
Ejemplo 8

Compuesto 8: N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,6-dietilbencensulfonamida

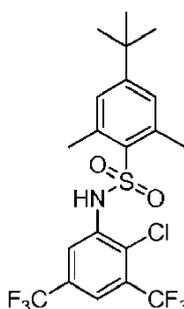


25 Se añadió cloruro de 2,6-dietilbencensulfonilo (0,100 g, 0,430 mmol) a una disolución de 3,5-bis(trifluorometil)anilina (0,099 g, 0,434 mmol) en piridina seca (1 ml). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante un día y después se agitó a 30 °C durante un día. Después la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió éter dietílico (60 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (3 X 20 ml), seguido de NaOH 0,1 N (2 X 20 ml) y después NaCl saturado (2 X 20 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la disolución se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se trituró con hexanos (2 X 10 ml) para producir el compuesto del título (0,037 g, 20% de rendimiento). LCMS (M+Na): 447.

Ejemplo 9

Compuesto 9: 4-terc-butil-2,6-dimetil-N-[2-metil-3,5-bis(trifluorometil)fenil]bencensulfonamida

5 Se añadió cloruro de 4-terc-butil-2,6-dimetilbencensulfonilo (0,100 g, 0,383 mmol) a una disolución de 2-metil-3,5-bis(trifluorometil)anilina (0,094 g, 0,387 mmol) en piridina seca (1 ml). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante un día y después se agitó a 30 °C durante un día. Después la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió éter dietílico (60 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (3 X 20 ml), seguido de NaOH 0,1 N (2 X 20 ml) y después NaCl saturado (2 X 20 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la disolución se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se trituró con hexanos (3 X 10 ml) para producir el compuesto del título (0,051 g, 28% de rendimiento). LCMS (M+Na): 490.

Ejemplo 10**Compuesto 10: 4-terc-butil-N-[2-cloro-3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2,6-dimetilbencensulfonamida**

15 Se añadió cloruro de 4-terc-butil-2,6-dimetilbencensulfonilo (0,100 g, 0,383 mmol) a una disolución de 2-cloro-3,5-bis(trifluorometil)anilina (0,101 g, 0,387 mmol) en piridina seca (1 ml). La reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante un día y después se agitó a 30 °C durante un día. Después la reacción se concentró al vacío. A esto se le añadió éter dietílico (60 ml), y la mezcla se lavó con HCl 0,1 N (3 X 20 ml), seguido de NaOH 0,1 N (2 X 20 ml) y después NaCl saturado (2 X 20 ml). Después de secar la capa orgánica sobre MgSO₄, la disolución se filtró y se concentró al vacío. El compuesto bruto se trituró con hexanos (2 X 10 ml) para producir el compuesto del título (0,027 g, 14% de rendimiento). LCMS (M+Na): 510.

B. Determinación de CI₅₀ en ensayos basados en células

25 En una realización se determinan las CI₅₀ de los compuestos proporcionados en la presente en ensayos basados en células empleando células adherentes. En una realización se determina la actividad de los compuestos proporcionados en la presente en un ensayo basado en células empleando la línea de células de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-468. En una realización se determina la actividad de los compuestos proporcionados en la presente en un ensayo basado en células empleando la línea de células de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231. En una realización se determina la actividad de los compuestos proporcionados en la presente en un ensayo basado en células empleando la línea de células de cáncer de mama triple negativo 4T1.

30 En una realización, el ensayo basado en células puede realizarse como se indica en la presente. En el día 0, las células se sembraron a 20.000 células por pocillo en 100 µl de medio en pocillos individuales de una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos. Al día siguiente, los compuestos se diluyeron dos veces hasta la concentración final deseada y se añadieron en 100 µl de medio para obtener un volumen final de 200 µl. Se prepararon disoluciones patrón para cada compuesto a una concentración 1000x en DMSO. La concentración más alta fue de 30 mM. Se prepararon diluciones en serie 1:1 a partir de estas para construir una curva de 6 o 9 puntos (por ejemplo, 20 mM, 10 mM, 5 mM, etc.). Después los compuestos se diluyeron 1:500 en medio y se añadieron 100 µl de la disolución resultante a cada pocillo para obtener una dilución final de 1:1000. Cada concentración de compuesto se ensayó por triplicado. Las células se incubaron a 37 °C con 5% de CO₂. Después de 72 horas, se añadieron 20 µl de la

5 disolución de ensayo de proliferación celular CellTiter 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega) a cada pocillo. Las células se volvieron a colocar en el incubador y se leyó la absorbancia a 490 nm después de 2-3 horas. Se determinó la concentración de compuesto que disminuye el número de células metabólicamente activas en 50% y se indica como CI_{50} . Se determinó el "porcentaje de viabilidad" restando el valor promedio del fondo (solo la media) y se expresa como proporción al valor promedio obtenido de células tratadas solo con DMSO.

Los compuestos proporcionados en la presente se ensayaron en un panel de ensayos basados en células con tipos de células adherentes. También se determinó el perfil farmacocinético de los compuestos proporcionados en la presente. Los datos se resumen en la tabla 1 y la tabla 2.

Tabla 1 - CI_{50} en líneas de células de cáncer de mama triple negativo (μM)

Compuesto n.º	1	2	3
Peso molecular	496	510	529
MDA-MB-468, CI_{50}	5 μM	2 μM	4,5 μM
MDA-MB-231, CI_{50}	13 μM	6 μM	3 μM
4T1, CI_{50}	15 μM	5 μM	

10

Tabla 2 - CI_{50} en líneas de células adherentes (μM) con eIF4E elevado

Línea celular	CI_{50} : 1, 2, o 3
SK-MEL-2 (melanoma maligno)	2-16 μM
SK-MEL-5 (melanoma maligno) ¹	3-17 μM
SK-MEL-28 (melanoma maligno) ¹	5-20 μM
Panel (cáncer pancreático ductal)	5-20 μM
¹ mutante de B-RAF	

15

En una realización se determinan las CI_{50} de los compuestos proporcionados en la presente en ensayos basados en células empleando células en suspensión. En una realización se determina la actividad de los compuestos proporcionados en la presente en un ensayo basado en células empleando líneas de células de leucemia linfoblástica aguda de células B (Nalm-6, SupB-15, MHH-CALL-4), líneas de células de leucemia mielógena aguda (Kg1a), o líneas de células de mieloma múltiple (NCI-H929 o U266). En una realización, las células en suspensión empleadas en los ensayos basados en células pueden ser de un tipo celular seleccionado de la tabla 3. Los ensayos con células en suspensión fueron similares, excepto que se añadieron 40.000-60.000 células a cada pocillo y los compuestos se añadieron inmediatamente después de cultivar las células en placa.

20

Los compuestos proporcionados en la presente se ensayaron en un panel de ensayos basados en células con tipos de células en suspensión. Los datos se resumen en la tabla 3.

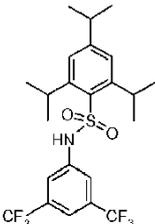
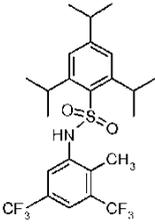
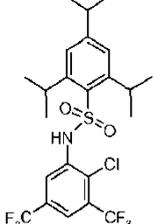
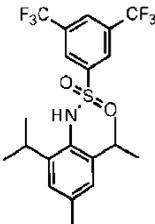
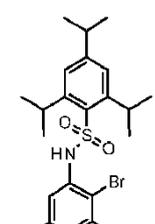
Tabla 3: CI_{50} de los compuestos en tipos de células en suspensión (μM)

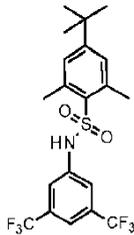
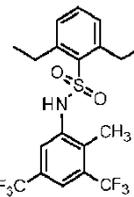
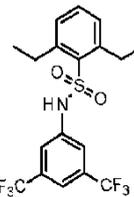
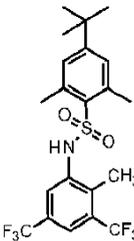
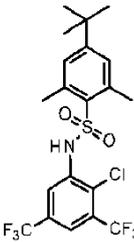
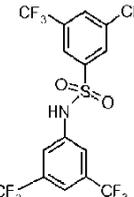
Línea celular	CI_{50} : 1, 2, o 3
Leucemia	
Nalm-6 (LLA-B)	5-8 μM
SupB-15 (LLA-B)	14 μM
MHH-CALL-4 (LLA-B)	16 μM
KG1a (LMA)	5-15 μM
NCI-H929 (mieloma múltiple)	6-16 μM
U266 (mieloma múltiple)	11-20 μM

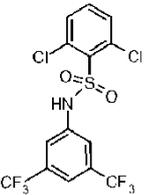
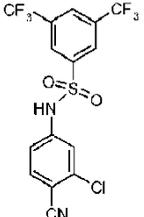
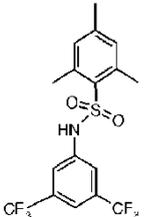
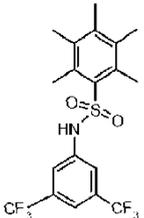
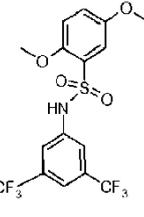
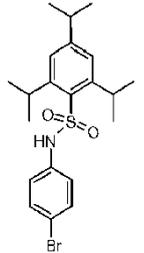
Se determinaron las IC_{50} de los compuestos proporcionados en la presente y algunos compuestos de referencia en un ensayo basado en células empleando la línea de células de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-468. Los resultados se resumen en la tabla 4.

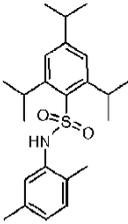
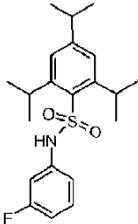
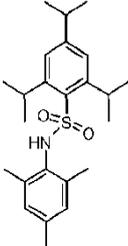
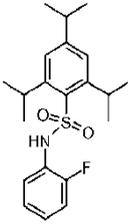
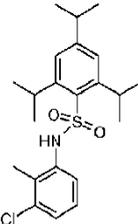
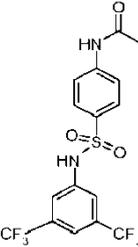
5

Tabla 4 - CI_{50} de los compuestos en células MDA-MB-468

Compuesto n.º	Estructura	MDA-MB-468, $CI_{50}(\mu M)$
1		5
2		2
3		4,5
4		12
5		5

Compuesto n.º	Estructura	MDA-MB-468, CI ₅₀ (µM)
6		7
7		2
8		1,5
9		5
10		3
Compuesto de referencia 1		>20

Compuesto n.º	Estructura	MDA-MB-468, $CI_{50}(\mu M)$
Compuesto de referencia 2		10
Compuesto de referencia 3		>20
Compuesto de referencia 4		17
Compuesto de referencia 5		>20
Compuesto de referencia 6		>20
Compuesto de referencia 7		14

Compuesto n.º	Estructura	MDA-MB-468, $Cl_{50}(\mu M)$
Compuesto de referencia 8		>20
Compuesto de referencia 9		>20
Compuesto de referencia 10		>20
Compuesto de referencia 11		>20
Compuesto de referencia 12		19
Compuesto de referencia 13		>20

C. Otros ensayos

5 En una realización, los compuestos proporcionados en la presente se ensayan para la actividad de inhibición de la traducción empleando un sistema de traducción de extractos de células HeLa *in vitro* con un indicador de ARNm de luciferasa cerrado con m7GpppN. En una realización, el compuesto 1 muestra actividad luciferasa a 10 μM de 97,4% frente a DMSO, comparado con 99,3% de inhibición por cicloheximida. Aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, la inhibición de la actividad luciferasa fue específica de la inhibición de la traducción, puesto que el compuesto no mostró inhibición de la proteína de luciferasa purificada a 100 μM .

10 La ciclina D es uno de los genes que más habitualmente se encuentra sobreexpresado en el cáncer de mama, y unos niveles altos se correlacionan con una mala prognosis. Además, la sobreexpresión de la ciclina D se correlaciona con tumores similares a tumores basales triple negativo. En una realización se evalúan los efectos de un compuesto proporcionado en la presente sobre la sobreexpresión de la ciclina D. Se trataron células MDA-MB-231 con 2 μM y 10 μM del compuesto 1 y 20 μM de cicloheximida (CHX) durante 12 h. La proporción de densidad de la banda de la ciclina D3 con respecto a la respectiva banda de beta-actina se determinó mediante un análisis de la transferencia Western y se normalizó al DMSO (100%). En una realización, 10 μM del compuesto 1 mostró una
15 disminución en los niveles de ciclina D3 a las 18 y 24 h.

Muchas proteínas que dirigen el crecimiento y la supervivencia del cáncer (que incluyen las ciclinas, c-myc, y Pim-1) tienen estructuras secundarias en la 5'-UTR de su ARNm que limitan la velocidad del inicio de la traducción. En una realización se evalúan los efectos de un compuesto proporcionado en la presente sobre la traducción de dichos ARNm con relación a ARNm sin 5'-UTR altamente estructuradas. En una realización, el compuesto 1 muestra una
20 inhibición preferente del indicador de 5'-UTR altamente estructurada HB3 (bucle de tallo triple).

En una realización se ensayaron los compuestos proporcionados en la presente para la inhibición de fibroblastos asociados a cáncer en el estroma del tumor. En un protocolo, fibroblastos de pulmón humanos normales (NHLF) se privaron de suero durante 24 h y después se trataron con o sin TGF- β y DMSO al 0,1% (control) o 10 μM o 20 μM del compuesto 1 o compuesto 2 durante 48 h. Las células se lisaron y se separaron mediante SDS-PAGE y se transfirieron a una membrana de PVDF y se incubaron con anticuerpo anti- α -SMA o con anticuerpo anti- β -actina (figura 1).
25

En otro protocolo típico, fibroblastos de pulmón humanos normales (NHLF) en placas de 6 pocillos a una confluencia de aproximadamente 50% se privaron de suero con DMEM (sin FBS) durante 24 h y se trataron con TGF- β [30 ng/ml] y los compuestos proporcionados en la presente [μM] durante 48 h. Se lisaron con 200 μl de MPER + HALT por pocillo. Minigeles de SDS-PAGE de 12 pocillos se cargaron con cantidades similares de proteínas totales, según se determina mediante Bradford (15-17 μl por carril). Se trasladaron semisecos a PVDF, se bloquearon durante 1 h a temperatura ambiente con TBST + BSA al 1%, se añadió anti- α -SMA de ratón 1:5000 O/N 4C, y anti-ratón HRP 1:5000 durante 1 h a temperatura ambiente en TBST + BSA al 1% (figura 2).
30

D. Inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de xenoinjerto de ratón para el cáncer de mama

35 En una realización se evalúan los efectos de un compuesto proporcionado en la presente sobre el crecimiento tumoral en un modelo animal de ratón. En realizaciones específicas, el modelo animal de ratón es el modelo de xenoinjerto de MDA-MB-231 para el cáncer de mama. Se realizaron estudios para evaluar el efecto de un compuesto proporcionado en la presente sobre el crecimiento de tumores de mama MDA-MB-231 en ratones. El sistema de ensayo que se empleó se resume a continuación:

Especie/raza:	Ratón/atómico
Estado fisiológico:	Inmunocomprometido
Intervalo de edad/peso al inicio del estudio:	Animales de 5 a 6 semanas con un peso corporal de aproximadamente 20 g
Suministrador de los animales:	Charles River Laboratories
Número/sexo de los animales:	40/hembras
Identificación:	Antes de iniciar la dosificación, los animales se identificaron con una marca en la oreja. Después de la aleatorización, todas las jaulas se marcaron con un número de protocolo, grupo y número de los animales con una codificación por colores apropiada.
Aleatorización:	Los animales se dividieron de forma aleatoria y prospectiva en grupos de tratamiento de animales antes de la inducción del tumor.
Línea celular:	Carcinoma de células mamarias MDA-MB-231

Especie/raza:	Ratón/atímico
Fuente de la línea celular:	ATCC (HTB-26)
Condiciones de cultivo celular:	L-15 de Liebovitz, FBS al 10%, penicilina/estreptomicina al 1%
Implante de células tumorales:	5,0 x 10 ⁶ células, por vía subcutánea en Matrigel al 50%

5 Los animales se alojaron a 10 ratones por jaula en microaislantes, con un lecho de mazorcas de maíz estéril, alimento y agua. Los ratones se aclimataron durante 3 días y se les suministró alimento y agua del grifo sin límite. Los animales se examinaron antes del inicio del estudio para asegurarse de que presentaban una salud adecuada y que eran idóneos. Los animales que estaban enfermos o no eran adecuados no participaron en el estudio. Durante el desarrollo del estudio se mantuvo un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Se mantuvo un intervalo de temperatura nominal de 20-23 °C con una humedad relativa entre 30% y 70%. Durante el estudio se proporcionó pienso para roedores PicoLab Rodent Diet certificado por LabDiet 5053 y agua estéril sin límites.

10 Ejemplo de protocolo: Diez ratones por grupo fueron inoculados por vía subcutánea en el flanco izquierdo con 5 x 10⁶ células MDA-MB-231. Cuando los tumores alcanzaron un volumen promedio de aproximadamente 100 mm³, los animales comenzaron el tratamiento con un compuesto proporcionado en la presente (véase la tabla 5). Recibieron el artículo de ensayo o un vehículo una vez diaria mediante inyección IP durante hasta 31 días. Los tumores se evaluaron cada lunes, miércoles y viernes, y los pesos corporales y la condición se evaluaron a diario.

Tabla 5: Grupos de estudio tratados con compuesto

Grupo	Número de animales	Inóculo	Artículo de ensayo	Dosis	Programa*
1	10♀	MDA-MB-231, 5 x 10 ⁶ células	Vehículo	NA	Una vez diaria, días 1 a 31
2	8♀	MDA-MB-231, 5 x 10 ⁶ células	Compuesto 1	50/25 mg/kg	Una vez diaria, días 1 a 31
3	8♀	MDA-MB-231, 5 x 10 ⁶ células	Paclitaxel	6 mg/kg	Una vez diaria, días 1, 3, 5

15 * La terapia comenzó cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 100 mm³; el programa de dosificación y la cantidad de dosificación pueden ajustarse (por ejemplo, después del inicio del tratamiento con el compuesto) dependiendo del compuesto/experimento individual.

20 Cultivo celular: Se cultivaron células de cáncer de mama MDA-MB-231 en L-15 de Liebowitz con suero bovino fetal al 10% y penicilina/estreptomicina al 1%. Las células se tripsinizaron y se transfirieron 1:3. En el día de la implantación, las células se lavaron en PBS, se tripsinizaron y se resuspendieron en medio completo. Las células se lavaron 3x en medio sin suero (centrifugado a 1000 rpm durante 5 min). Las células se resuspendieron hasta una densidad de 1 x 10⁸ células/ml y se diluyeron 1:1 con Matrigel. Las células se implantaron por vía subcutánea empleando una aguja 23G en un volumen de 0,1 ml.

25 Mediciones del tumor: Los tumores se controlaron a diario. Si durante la evaluación diaria el tumor de un animal parecía haber excedido 1500 mm³, el tumor se mide, y los animales con tumores mayores que 1500 mm³ y/o que se habían transformado en necróticos y/o que impedían el movimiento se sometieron a eutanasia. Los tumores se midieron dos veces semanales midiendo cada tumor en 2 dimensiones, a lo largo de la dimensión mayor (longitud, L) y perpendicular a esta dimensión (anchura, A). Los pesos de los tumores se calcularon empleando la fórmula convencional: (L x A²)/2. Se calcularon el peso promedio de los tumores y el error estándar del promedio para cada grupo en cada momento del tiempo. Se empleó un ANOVA para comparar las diferencias en el volumen del tumor primario.

35 Peso de los animales: Todos los animales se pesaron dos veces semanales a lo largo del estudio. El cambio de peso del grupo se expresó como un peso promedio del grupo diario. Los animales que perdieron más del 20% de su peso corporal total inicial se sometieron a eutanasia.

En una realización, el compuesto 1 se dosificó a los ratones a una dosis, por ejemplo, qd 50 mg/kg, y la dosis se redujo hasta 25 mg/kg en el día 7. En una realización, el volumen tumoral promedio en el día 31 para el grupo con vehículo fue de 898 ± 260 mm³, mientras que el volumen tumoral promedio en el día 31 para el grupo de ratones tratados con el compuesto 1 fue de 276 ± 119 mm³. En una realización, la ganancia de peso promedio para el grupo

con vehículo fue de 4,2%, mientras que la ganancia de peso promedio para el grupo de ratones tratados con el compuesto 1 fue de 0,1%.

5 En el día 32, el grupo de ratones tratados con el compuesto 1 se subdividió en dos grupos. Durante los siguientes 10 días, un grupo continuó recibiendo tratamiento, mientras que el otro no lo recibió. En una realización, el crecimiento tumoral no se reanudó dentro de 10 días del abandono del compuesto 1.

10 Al final del estudio, los ratones que aún estaban recibiendo tratamiento recibieron una dosis final del compuesto y se sacrificaron 2 h después. Se determinaron las concentraciones promedio de los compuestos en plasma y en el tumor. En una realización se descubrieron niveles detectables del compuesto 1 en muestras de plasma y de tumor procedentes de ratones que habían abandonado el tratamiento en el día 31, y esto indica que una dosificación menos frecuente del compuesto 1 probablemente sería una opción.

15 En una realización, se realizó un xenoinjerto de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231) en los ratones dosificados IP y PO con el compuesto 1 y el compuesto 2. Se calcularon los volúmenes tumorales promedio a lo largo del tiempo a partir de mediciones de longitud y anchura. El tratamiento se inició cuando el tamaño tumoral promedio alcanzó 100 mm³. El compuesto 1 y el compuesto 2 se dosificaron a 50 mg/kg IP y 100 mg/kg PO. Las dosis se suprimieron o se administraron a la mitad en los ratones que habían perdido >15% de su peso corporal. Los datos de inhibición del crecimiento tumoral se resumen en las figuras 3-6 y la tabla 6.

Tabla 6 - Concentraciones en plasma y en tumor de los compuestos principales en el momento del sacrificio

Compuesto n.º	¿Tratados hasta el final?	n.º de animales	Dosis de tratamiento	Día del sacrificio	Conc. promedio en plasma (µM)	Conc. promedio en tumor (µM/g de tejido tumoral)
1	Sí	3	50/25 mg/kg	45	2,33±0,27	1,25±0,09
1	No	4	Ninguno después del día 31	45	0,05±0,02	0,07±0,04

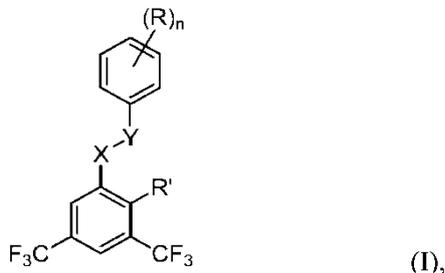
Tabla 7 - Estudios de PK completos y biodisponibilidad oral de los compuestos 1 y 2

Compuesto	Administración IV (5 mg/kg)	Administración IV (5 mg/kg)	Administración PO (25 mg/kg)	Administración PO (25 mg/kg)
	C0 (ng/ml)	T1/2 (h)	C0 (ng/ml)	T1/2 (h)
Compuesto 1, Ratón	54.647	2,1	5150	1,5
Compuesto 2, Ratón	53.652	2,9	3613	2,4
Compuesto 2, Rata	68.933	1,6	27.600	ND (>>6)

20 Los animales se dosificaron a 5 mg/kg IV y 25 mg/kg PO. Las muestras de plasma se recogieron en momentos desde 0 a 6 h y se analizaron mediante LC-MS/MS.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

X es NH, e Y es S(O)₂; o X es S(O)₂, e Y es NH;

10 R' es hidrógeno, halógeno, ciano, OH, OC(O)R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, C(O)NR_aR_b, NR_aC(O)R_b, NR_aR_b, OS(O)R_a, SR_a, S(O)R_a, S(O)₂R_a, S(O)₂NR_aR_b, NR_aS(O)₂R_b, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), alcoxi(C₁-C₈), alqueniloxi(C₂-C₈), alquiniloxi(C₂-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), o cicloalquiloxi(C₃-C₈), en los que el alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquilo y cicloalquiloxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos;

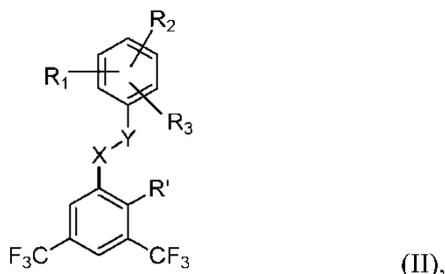
15 n es 2, 3, o 4;

cada vez que R aparece, este es independientemente alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

20 R_a y R_b son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₈), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), heteroalquilo(C₁-C₈), cicloalquilo(C₃-C₈), aralquilo(C₇-C₁₂), fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, o heterociclilo de 3 a 7 miembros; o R_a y R_b juntos forman un anillo de 3 a 10 miembros;

25 con la condición de que el compuesto no es ninguno de *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,4-dimetilbencensulfonamida, *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,5-dimetilbencensulfonamida, *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3,4-dimetilbencensulfonamida, *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,4,6-trimetilbencensulfonamida, *N*-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2,3,5,6-tetrametilbencensulfonamida, *N*-(2,6-dimetilfenil)-3,5-bis(trifluorometil)bencensulfonamida, *N*-(3,5-dimetilfenil)-3,5-bis(trifluorometil)bencensulfonamida, y *N*-(2-isopropil-6-metilfenil)-3,5-bis(trifluorometil)bencensulfonamida.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):



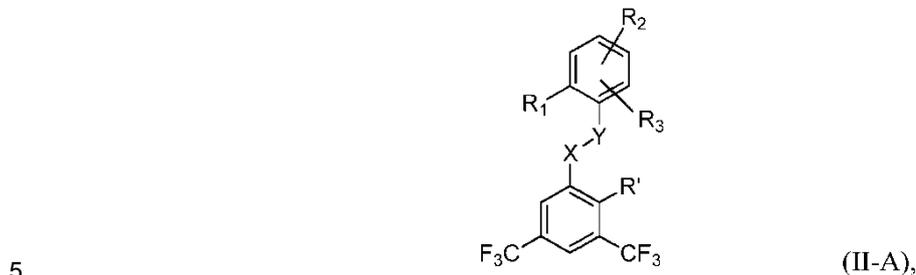
o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, en la que:

R₁ es independientemente alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈);

R₂ es independientemente hidrógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y

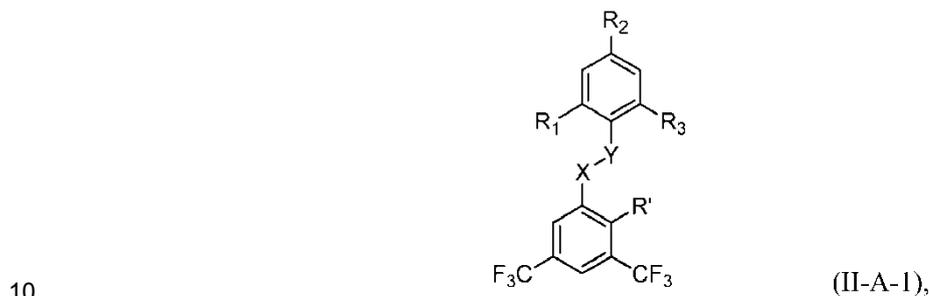
35 R₃ es independientemente alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈).

3.- El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto tiene la fórmula (II-A):



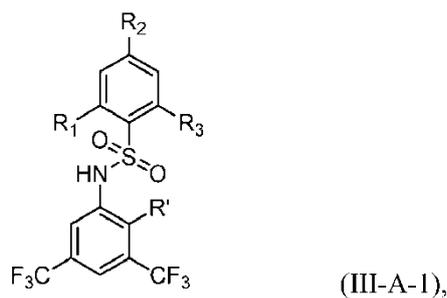
o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos; o

en el que el compuesto tiene la fórmula (II-A-1):



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos; preferiblemente en el que X es S(O)₂, Y es NH, R' es hidrógeno, y R₁, R₂, y R₃ son isopropilo; o

15 preferiblemente en el que el compuesto es un compuesto que tiene la fórmula (III-A-1):



o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos.

4.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,

en el que R' es hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₄), o alcoxi(C₁-C₄), en los que el alquilo y alcoxi están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos; preferiblemente en el que R' hidrógeno, halógeno, o alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; o

25 en el que R' es hidrógeno, F, Cl, Br, alquilo(C₁-C₄), CF₃, o OCF₃; o

en el que R' es hidrógeno, Cl, Br, o alquilo(C₁-C₄); o

en el que R' es hidrógeno, cloro, bromo, o metilo; o

en el que R' es hidrógeno; o

en el que R' es metilo; o

en el que R' es cloro; o

5 en el que R' es bromo.

5.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-4,

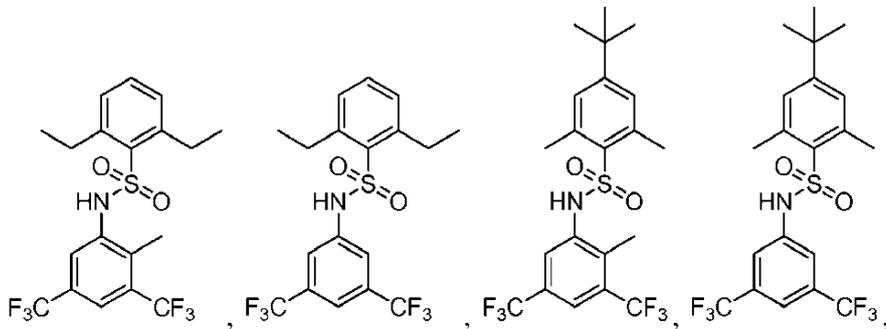
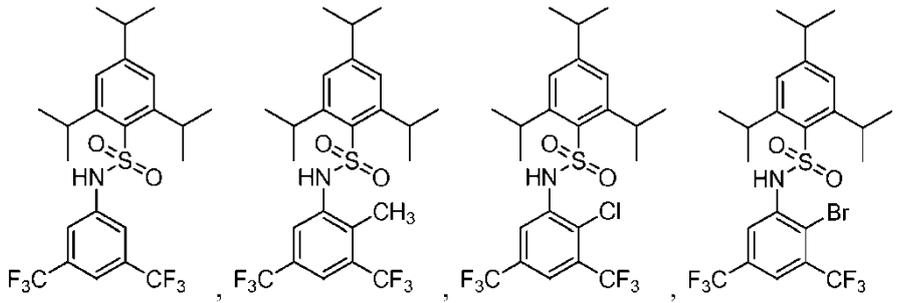
en el que R₁, R₂, y R₃ son independientemente alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₈), alquinilo(C₂-C₈), o cicloalquilo(C₃-C₈); y/o

en el que R₁ es alquilo(C₁-C₄); o en el que R₁ es metilo, etilo o isopropilo; y/o

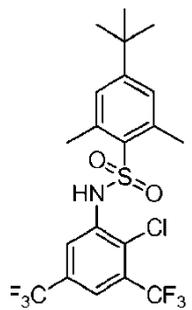
10 en el que R₂ es hidrógeno, o alquilo(C₁-C₄); o en el que R₂ es metilo, isopropilo, o *terc*-butilo; y/o

en el que R₃ es alquilo(C₁-C₄); o en el que R₃ es metilo, etilo o isopropilo.

6.- El compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto es:



o



7.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, y al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 8.- La composición farmacéutica de la reivindicación 7,

en la que la composición comprende además uno o más agentes activos adicionales, preferiblemente dichos uno o más agentes activos adicionales son paclitaxel o docetaxel; o

en la que la composición se formula para la administración de una única dosis; o

10 en la que la composición se formula en una forma de dosificación oral, parenteral, o intravenosa, preferiblemente en la que la forma de dosificación oral es un comprimido o una cápsula.

9.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno mediado por el inicio de la traducción de proteínas o un trastorno mediado por eIF4E.

15 10.- El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en el que el trastorno es cáncer, cáncer metastásico, una enfermedad proliferativa, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama ER+, cáncer de mama ER-, síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin), carcinoma de células basales, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer pancreático, carcinoma pancreático, angiosarcoma pancreático, adenocarcinoma pancreático, cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, linfoma, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso, mieloma múltiple, un tumor sólido que no puede ser retirado mediante cirugía, un tumor sólido localmente avanzado, un tumor sólido metastásico, leucemia, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), o un tumor recurrente o refractario.

30 11.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno, en el que el trastorno es cáncer, cáncer de mama metastásico, una enfermedad proliferativa, cáncer de mama, cáncer de mama triple negativo, cáncer de mama ER+, cáncer de mama ER-, síndrome de nevus de células basales (síndrome de Gorlin), carcinoma de células basales, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de cerebro, meduloblastoma, glioblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer pancreático, carcinoma pancreático, angiosarcoma pancreático, adenocarcinoma pancreático, cáncer gástrico, cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, linfoma, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes difuso, mieloma múltiple, un tumor sólido que no puede ser retirado mediante cirugía, un tumor sólido localmente avanzado, un tumor sólido metastásico, leucemia, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), o un tumor recurrente o refractario.

12.- El compuesto para el uso de la reivindicación 10 u 11,

40 en el que el cáncer es resistente a la terapia convencional; o en el que el cáncer es resistente a vincristina; o en el que el cáncer es resistente al taxol; o en el que el cáncer es resistente a citarabina; o en el que el cáncer es resistente a doxorubicina.

45 13.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, junto con uno o más agentes activos adicionales, para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno mediado por el inicio de la traducción de proteínas, preferiblemente en el que dichos agentes activos adicionales comprenden paclitaxel o docetaxel.

14.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, para su uso en un método para prevenir la metástasis.

50 15.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar la fibrosis; preferiblemente, en el que la fibrosis es la fibrosis cardíaca.

55 16.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

solvatos o hidratos, para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad fibrótica; preferiblemente en el que la enfermedad fibrótica es una enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca.

- 5 17.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o uno de sus enantiómeros, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de dos o más diastereómeros, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos, para su uso en un método para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad cardiovascular; preferiblemente en el que la enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca.

**TRANSFERENCIA WESTERN DE α -ACTINA DEL MÚSCULO LISO (α -SMA)
SOBRE FIBROBLASTOS DE PULMÓN HUMANOS NORMALES (NHLF)**

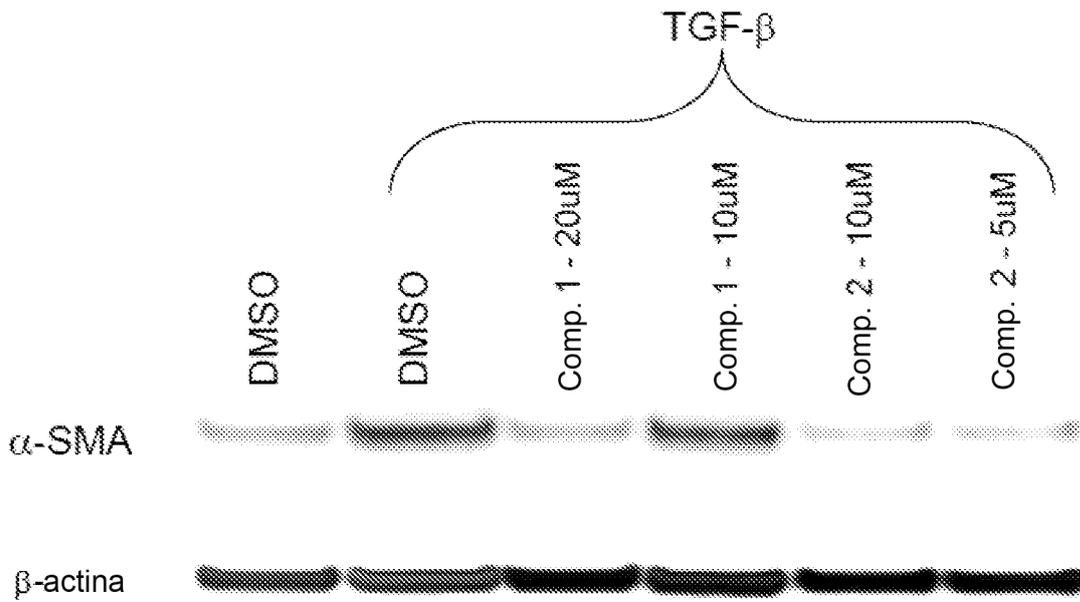


FIG. 1

TRANSFERENCIA WESTERN DE α -ACTINA DEL MÚSCULO LISO (α -SMA)
SOBRE FIBROBLASTOS DE PULMÓN HUMANOS NORMALES (NHLF)

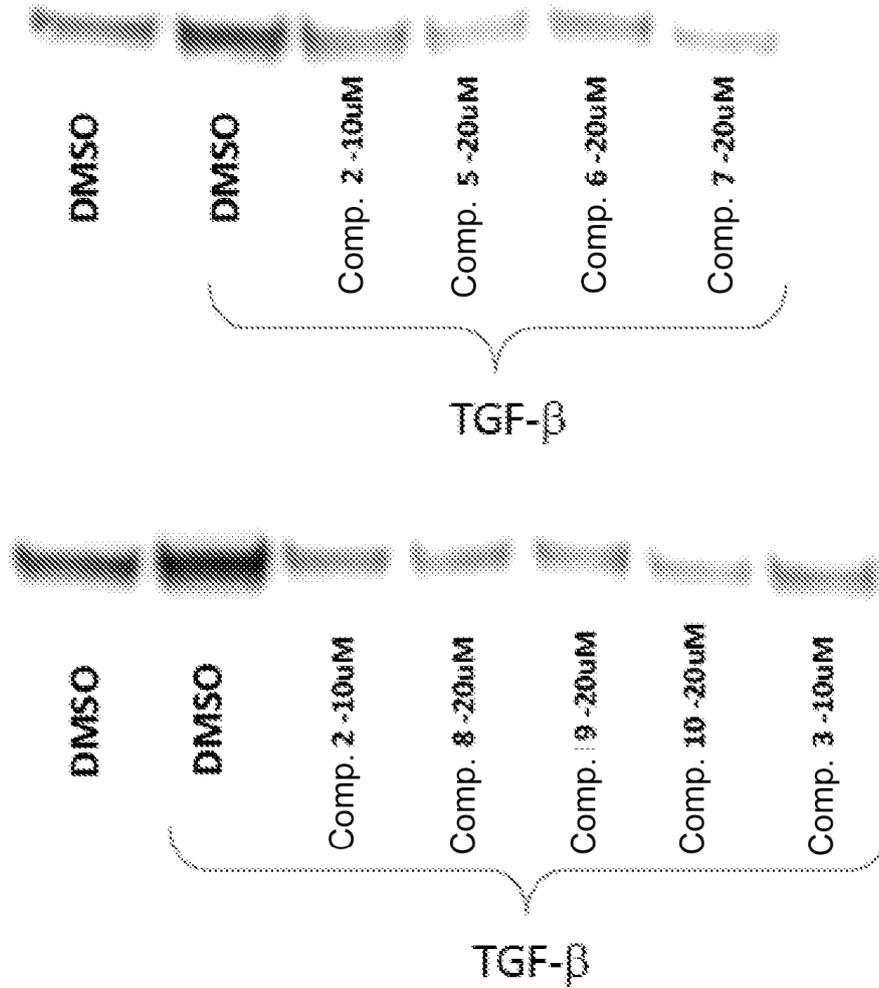


FIG. 2

XENOINJERTO DE MDA-MB-231

Volúmenes tumorales promedio a lo largo del tiempo

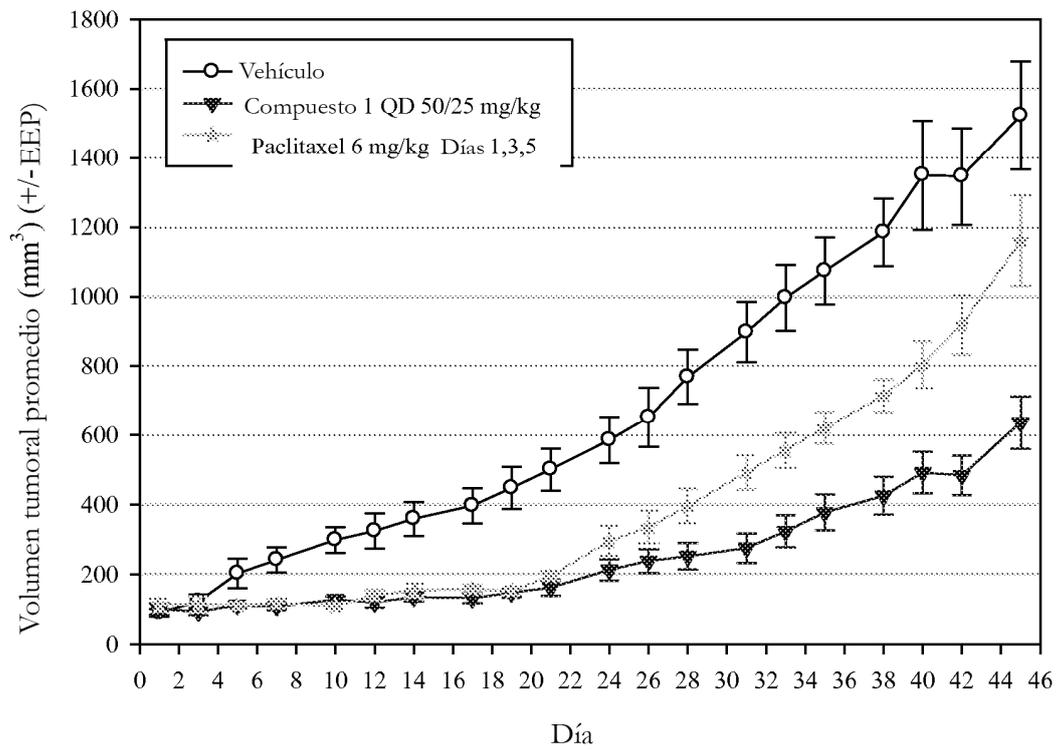


FIG. 3

XENOINJERTO DE MDA-MB-231

Porcentaje de cambio de peso a lo largo del tiempo

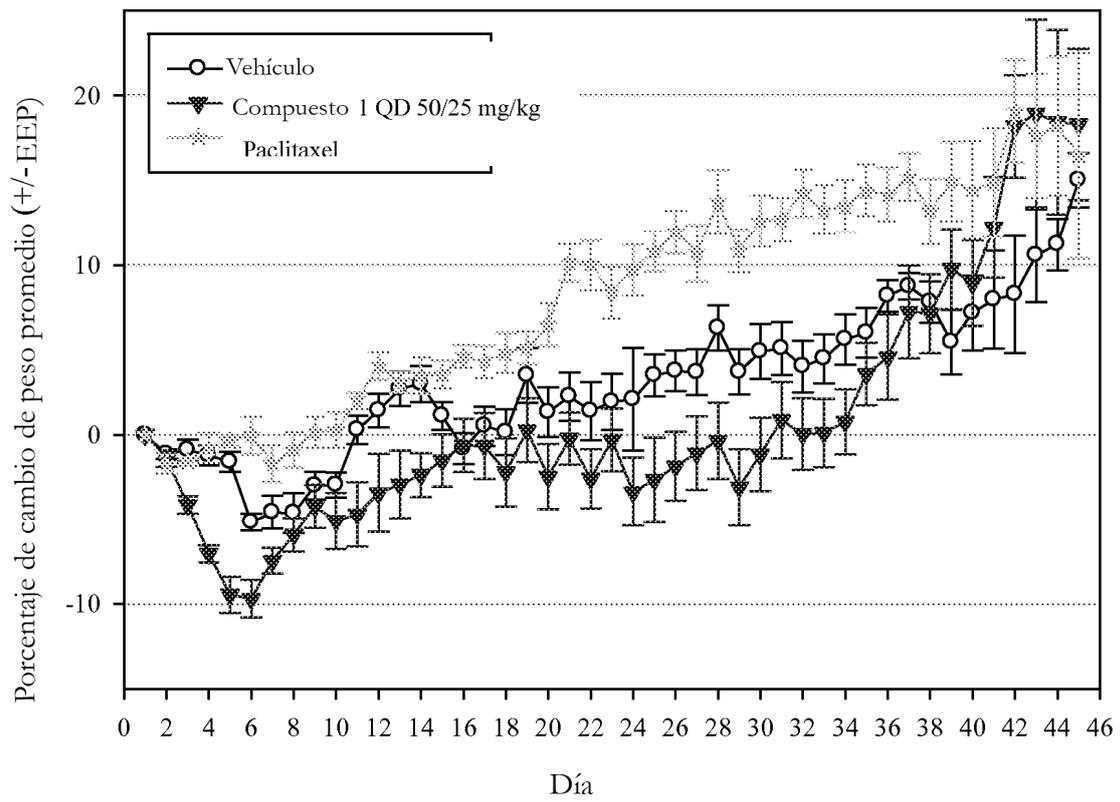


FIG. 4

XENOINJERTO DE MDA-MB-231

Fase de abandono del fármaco

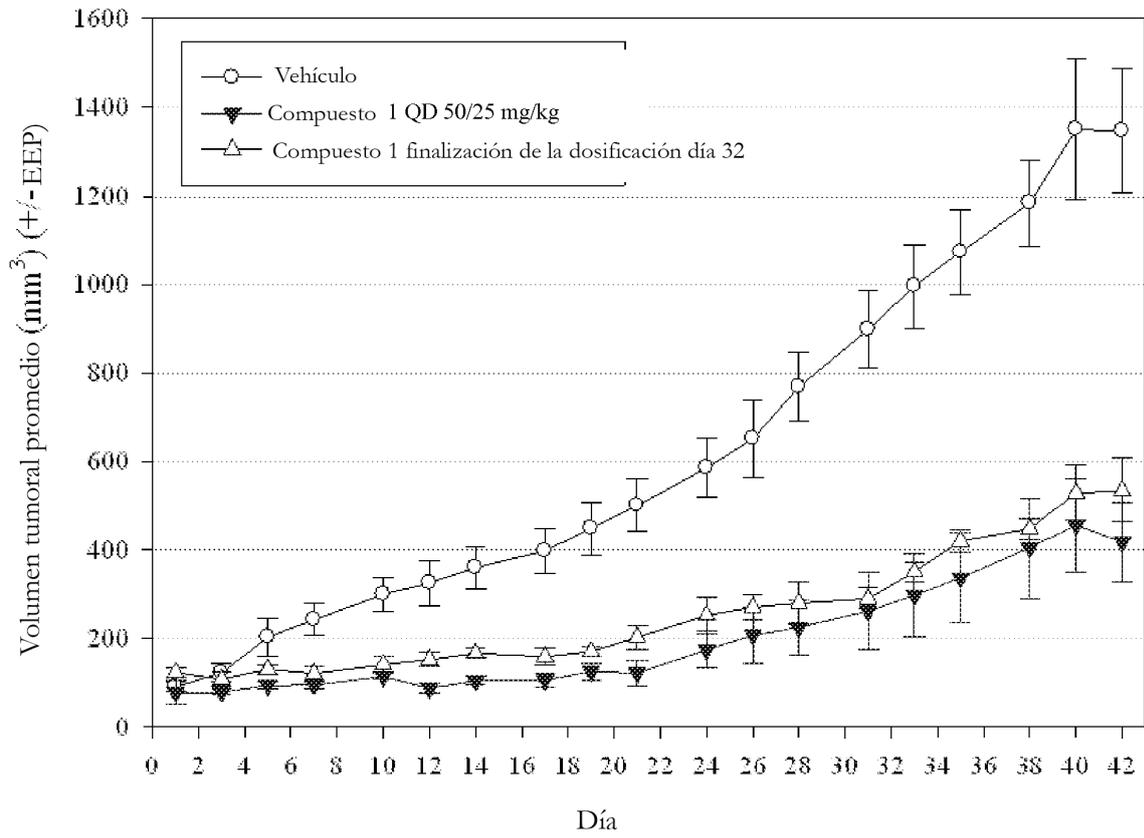


FIG. 5

XENOINJERTO DE MDA-MB-231

Eficacia oral de los compuestos 1 y 2

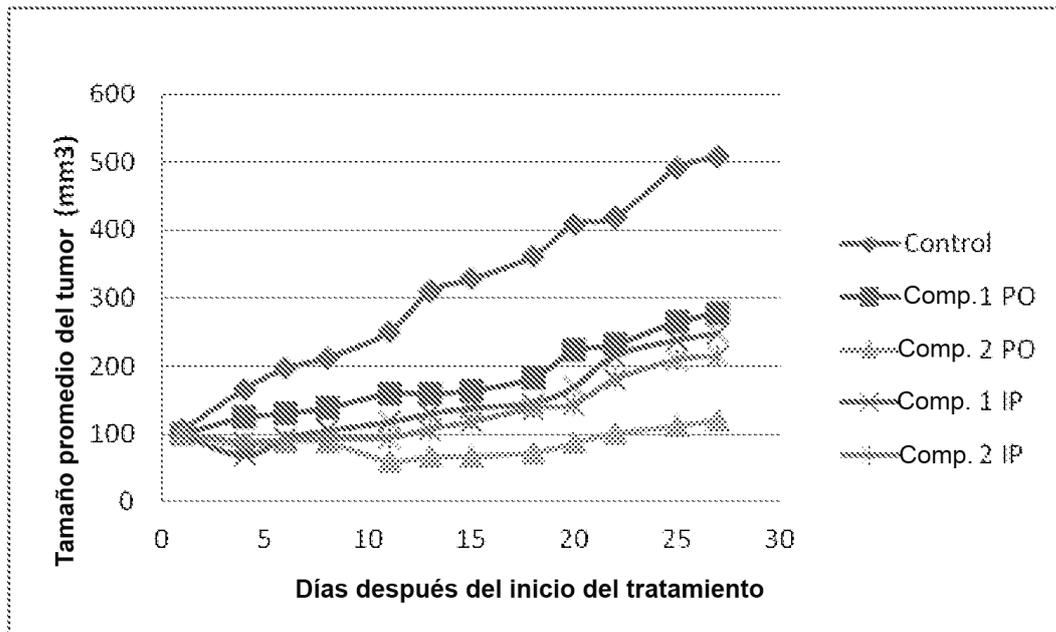


FIG. 6