

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 310**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)

A61P 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2014 PCT/US2014/018721**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14134184**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2014 E 14757651 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2961401**

54 Título: **Métodos para tratamiento de la ototoxicidad**

30 Prioridad:

28.02.2013 US 201361770629 P

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

10.07.2020

73 Titular/es:

**ANIDA PHARMA INC. (100.0%)
155 Brookline Street Suite 005
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

GJORSTRUP, PER

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 773 310 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

Métodos para tratamiento de la ototoxicidad

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica prioridad para y en beneficio de la solicitud provisional USSN 61/770,629, presentada el 28 de febrero, 2013.

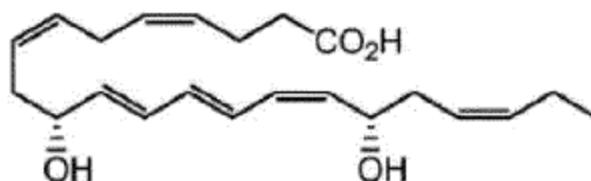
Antecedentes de la invención

10 La ototoxicidad se define como el deterioro de las estructuras del oído, tales como la cóclea y el sistema vestibular, por fármacos o toxinas. La ototoxicidad puede dar como resultado la pérdida auditiva, tinnitus, desequilibrio, enfermedad de Ménière, o vértigo. Existen más de 200 agentes farmacológicos que, según se conoce, causan ototoxicidad, muchos de los cuales se usan normalmente para tratar infecciones bacterianas, cáncer, y enfermedad cardiovascular. Actualmente, además de retirar los medicamentos ototóxicos, lo que puede no ser una opción viable para algunos pacientes, existen tratamientos conocidos para impedir, reducir, o mejorar la ototoxicidad.

15 De acuerdo con esto, se necesitan compuestos y métodos para tratar la ototoxicidad. La presente invención se dirige a estas necesidades.

20 Sumario de la invención

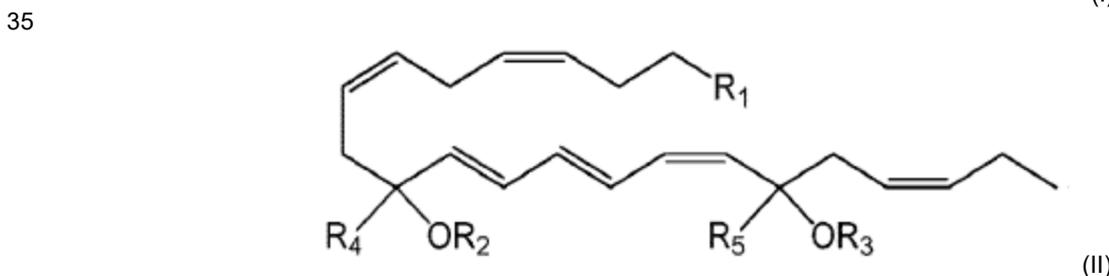
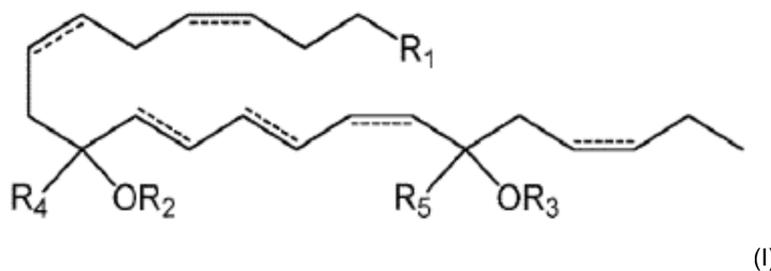
La presente invención proporciona un compuesto

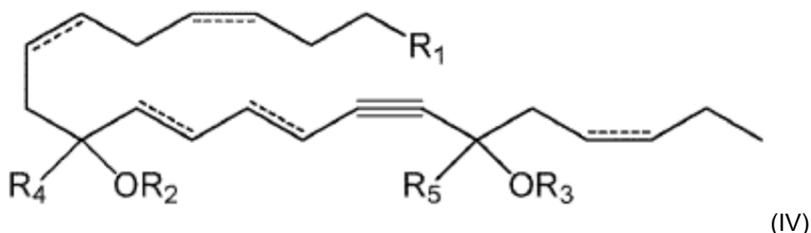
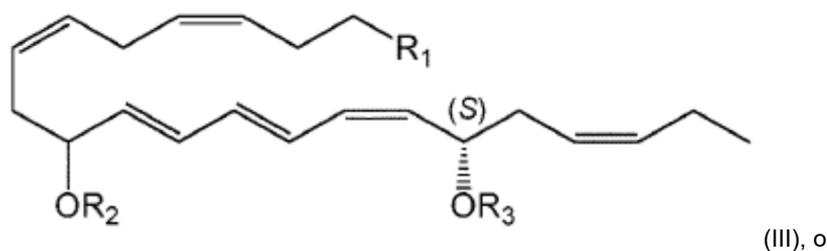


25 o una sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable de este para uso en un método para tratar la ototoxicidad.

30 Aspectos y realizaciones adicionales de la presente invención se describen en las reivindicaciones adjuntas.

La presente divulgación proporciona, en parte, un método para tratar la ototoxicidad. El método incluye administrar a un sujeto que así lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I, II, III o IV:





o una sal, éster, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En la fórmula I, II, III, o IV:

— representa un enlace cis o trans;

R₁ es -C(O)OR_a, -C(O)NR_bR_c, -C(O)H, -C(NH)NR_bR_c, -C(S)H, -C(S)OR_a, -C(S)NR_bR_c, o -CN;

R₂ y R₃ son cada uno de manera independiente H o un grupo protector;

R₄ y R₅ son cada uno de manera independiente H, halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, carbociclo C₃-C₁₀ no sustituido o sustituido, heterociclo no sustituido o sustituido que comprende uno o dos anillos de 3, 4, 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos que se seleccionan a partir de N, O y S,

R_a es un grupo protector o -T₁-Q₁;

R_b y R_c son cada uno de manera independiente un grupo protector o -T₁-Q₁, o R_b y R_c, junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo no sustituido o sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos adicionales que se seleccionan a partir de N, O y S;

T₁ es un enlace o ligador de alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido; y

Q₁ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido, heteroalquilo de 2 a 6 miembros no sustituido o sustituido, carbociclo C₃-C₁₀ no sustituido o sustituido, o heterociclo no sustituido o sustituido que comprende uno o dos anillos de 3, 4, 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos que se seleccionan a partir de N, O y S.

La presente divulgación proporciona además un método para tratar la ototoxicidad mediante la administración a un sujeto que así lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, o IV, o una sal, éster, hidrato, solvato, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, de manera tal que se trata la ototoxicidad.

La presente divulgación proporciona además métodos para mejorar o aliviar al menos un síntoma de ototoxicidad mediante la administración a un sujeto que así lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, o IV, o una sal, éster, hidrato, solvato, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, de manera tal que dicho al menos un síntoma de ototoxicidad se mejora o alivia. Los síntomas de ototoxicidad incluyen, pero sin limitación, pérdida de la audición, tinnitus, desequilibrio, enfermedad de Ménière, vértigo, cinetosis, náusea, vómitos, ataxia, laberintitis, oscilopsia, mareos, dificultad para caminar y dificultad en el seguimiento y procesamiento visual.

La presente divulgación proporciona además métodos para demorar la aparición o progresión de ototoxicidad mediante la administración a un sujeto que así lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, o IV, o una sal, éster, hidrato, solvato, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, de manera tal que se trata la ototoxicidad.

La presente divulgación proporciona además métodos para reducir la muerte celular o aumentar la supervivencia celular de una célula del sujeto que padece ototoxicidad, mediante la administración a un sujeto que así lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III o IV, o una sal, éster, hidrato, solvato, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este, en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de una célula del sujeto que padece ototoxicidad incluyen, pero sin limitación, células ciliadas de la cóclea, una célula del sistema vestibular, una célula de la estría vascular o una neurona auditiva.

En cualquiera de los métodos de la presente divulgación que se describen en la presente, al menos un segundo agente terapéutico activo puede administrarse en combinación con dicha composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, o IV, o una sal, éster, hidrato, solvato, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este.

La presente divulgación proporciona además un paquete o kit farmacéutico para tratar la ototoxicidad que comprende uno o más recipientes cargados con un compuesto de Fórmula I, II, III o IV, o una sal, éster, hidrato, solvato, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este en una forma adecuada para la administración. Vías preferidas de administración incluyen administración tópica intranasal y directa al oído externo, medio o interno.

Los compuestos preferidos y las composiciones farmacéuticas incluyen (4Z,7Z,10R,11E,13E,15Z,17S,19Z)-10,17-dihidroxidocosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoato de sodio y ácido (4Z,7Z,10R,11E,13E,15Z,17S,19Z)-10,17-dihidroxidocosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos y expresiones técnicas y científicas que se usan en la presente tienen el mismo significado según se comprende comúnmente por la persona de capacidad ordinaria en la técnica a quien la invención le pertenece. En la memoria, las formas singulares incluyen también el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A pesar de que se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos que se describen en la presente, en la práctica o evaluación de la presente invención, métodos y materiales adecuados se describen a continuación.

De manera adicional, los materiales, métodos, y ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

Otras características y ventajas de la invención serán aparentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que muestra la viabilidad celular mediante el ensayo MTS después del tratamiento de concentraciones crecientes de NPD1 con y sin daño inducido por cisplatino.

La Figura 2 es un gráfico que muestra la viabilidad celular mediante análisis de citometría de flujo después del tratamiento de concentraciones crecientes de NPD1 con y sin daño inducido por cisplatino.

La Figura 3 es una serie de imágenes de inmunofluorescencia que muestran la generación de ROS después del tratamiento con NPD1 y cisplatino. Las células se tiñeron con reactivo verde CellROX para detectar la oxidación por especies reactivas de oxígeno. Las células se tiñeron además con DAPI para visualización de núcleos celulares.

La Figura 4 es una serie de imágenes de inmunofluorescencia que muestran la tinción de TRPV-1 y TNF α , después del tratamiento con NPD1 y daño inducido por cisplatino. La tinción con DAPI indica núcleos celulares. Las imágenes fusionadas representan tinciones con DAPI de TRPV-1 y TNF α .

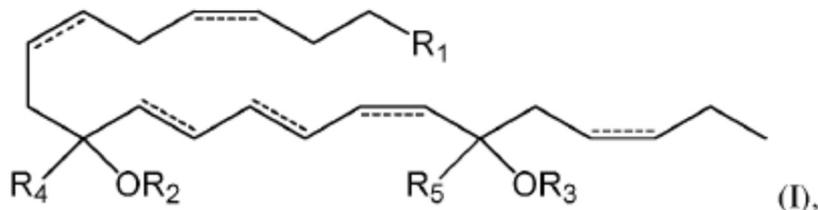
La Figura 5 es una serie de imágenes de inmunofluorescencia que muestran la tinción de NOX3 e iNOS después del tratamiento con NPD1 y daño inducido por cisplatino. La tinción con DAPI indica núcleos celulares. Las imágenes fusionadas representan tinciones con DAPI de NOX3 e iNOS.

Descripción detallada de la invención

1. Análogos del ácido docosahexaenoico (DHA)

La presente invención proporciona análogos de DHA o sus composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de ototoxicidad. En particular, estos análogos de DHA (por ejemplo, 10,17-dihidroxilo DHA), incluyendo isómeros de este, se aíslan o purifican de su fuente natural. De manera alternativa, estos análogos de DHA, se sintetizan de manera artificial y, de manera opcional, se purifican.

La presente descripción se refiere a los compuestos de Fórmula I:



5 en los que:

— representa un enlace cis o trans;

10 R₁ es -C(O)OR_a, -C(O)NR_bR_c, -C(O)H, -C(NH)NR_bR_c, -C(S)H, -C(S)OR_a, -C(S)NR_bR_c, o -CN;

R₂ y R₃ son cada uno de manera independiente H o un grupo protector;

15 R₄ y R₅ son cada uno de manera independiente H, halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, carbociclo C₃-C₁₀ no sustituido o sustituido, heterociclo no sustituido o sustituido que comprende uno o dos anillos de 3, 4, 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos que se seleccionan a partir de N, O y S,

R_a es un grupo protector o -T₁-Q₁;

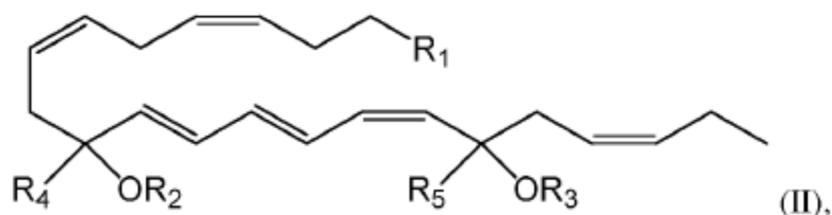
20 R_b y R_c son cada uno de manera independiente un grupo protector o -T₁-Q₁, o R_b y R_c, junto con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos forman un heterociclo no sustituido o sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos adicionales que se seleccionan a partir de N, O y S;

T₁ es un enlace o ligador de alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido; y

25 Q₁ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o sustituido, heteroalquilo de 2-6 miembros no sustituido o sustituido, carbociclo C₃-C₁₀ no sustituido o sustituido, o heterociclo no sustituido o sustituido que comprende uno o dos anillos de 3, 4, 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos que se seleccionan a partir de N, O y S.

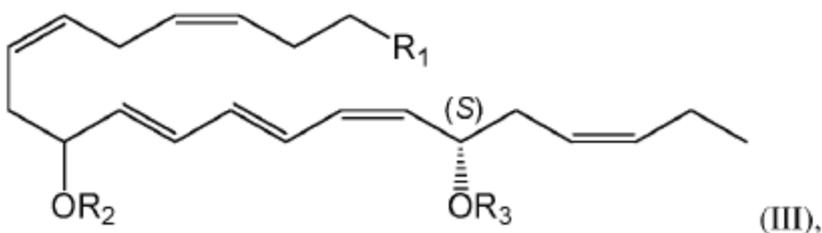
30 Realizaciones de la divulgación incluyen una o más de las características a continuación.

Por ejemplo, el compuesto que se usa para tratar la ototoxicidad es de Fórmula II:



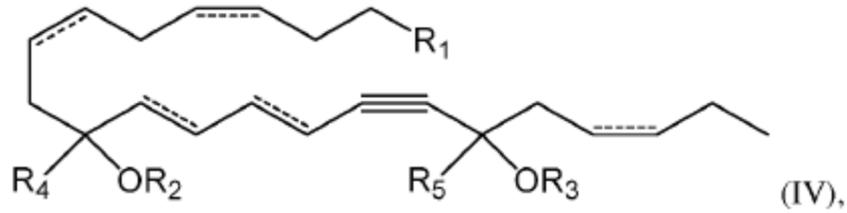
35 o una sal, éster, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

Por ejemplo, el compuesto que se usa para tratar la ototoxicidad es de Fórmula III:



40 o una sal, éster, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

- Por ejemplo, en la Fórmula I, II o III, R₁ es -C(O)OR_a.
- 5 Por ejemplo, R_a es H.
- Por ejemplo, R_a es un grupo protector.
- Por ejemplo, en la Fórmula I, II o III, cada uno de R₄ y R₅ es H.
- 10 Por ejemplo, al menos uno de R₄ y R₅ es alquilo C₁-C₆ de cadena lineal sustituido o no sustituido o C₃-C₆ ramificado, que incluye pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.
- Por ejemplo, en la Fórmula I, II o III, cada uno de R₂ y R₃ es H.
- 15 Por ejemplo, en la Fórmula I, II o III, al menos uno de R₂ y R₃ es un grupo protector.
- Por ejemplo, el compuesto que se usa para tratar la ototoxicidad es ácido 10,17S-dihidroxi-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenoico o una sal, éster, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.
- 20 Por ejemplo, el compuesto que se usa para tratar la ototoxicidad es ácido 10R,17S-dihidroxi-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenoico o una sal, éster, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.
- 25 Por ejemplo, el compuesto que se usa para tratar la ototoxicidad es un compuesto aislado, por ejemplo, sustancialmente separado de otros compuestos o isómeros que se presentan en un ambiente celular.
- Por ejemplo, el compuesto aislado que se usa para tratar la ototoxicidad tiene una pureza de al menos 75%, 85%, 90, 92,5%, 95%, 97,5%, 99%, 99,5% o 99,9% en peso.
- 30 Por ejemplo, el compuesto aislado que se usa para tratar la ototoxicidad se contamina como máximo con un 25%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 1%, 0,5% o 0,1% en peso de otros isómeros del compuesto.
- Por ejemplo, el compuesto aislado que se usa para tratar la ototoxicidad es ácido 10,17S-dihidroxi-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenoico o una sal, éster, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.
- 35 Por ejemplo, el compuesto aislado que se usa para tratar la ototoxicidad es ácido 10R,17S-dihidroxi-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenoico o una sal, éster, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.
- 40 Por ejemplo, el compuesto aislado que se usa para tratar la ototoxicidad es ácido 10R,17S-dihidroxi-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenoico o una sal, éster, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.
- 45 Por ejemplo, el compuesto aislado que se usa para tratar la ototoxicidad es ácido 10R,17S-dihidroxi-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenoico o una sal, éster, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y se contamina como máximo con 25%, 15%, 10%, 7,5%, 5%, 1%, 0,5% o 0,1% en peso del enantiómero 10S,17S.
- Por ejemplo, el compuesto que se usa para tratar la ototoxicidad es un racemato R/S en el átomo de carbono C-10 del compuesto.
- 50 Por ejemplo, el compuesto que se usa para tratar la ototoxicidad es un racemato R/S en el átomo de carbono C-17 del compuesto.
- Por ejemplo, el compuesto aislado que se usa para tratar la ototoxicidad es un racemato R/S en el átomo de carbono C-10 del compuesto.
- 55 Por ejemplo, el compuesto aislado que se usa para tratar la ototoxicidad es un racemato R/S en el átomo de carbono C-17 del compuesto.
- 60 El compuesto útil para el método de la presente invención incluye además aquellos de Fórmula IV:



o una sal, éster, solvato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En la Fórmula IV: y R₁-R₅ se definen como sigue a continuación.

5

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula IV es un compuesto aislado.

Los compuestos representativos útiles para el método de la presente invención incluyen los compuestos que se enumeran en la Tabla 1.

10

Tabla 1

Número del compuesto	Estructura	Nombre
1		(4Z, 7Z, 10R, 11E, 13E, 15Z, 17S, 19Z)-10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoato de sodio
2		Ácido (4Z,7Z,10R,11E,13E,15Z,17S,19Z)-10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
3		Ácido (4Z,7Z,10S,11E,13E,15Z,17S,19Z)-10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
4		Ácido (4Z,7Z,10S,11E,13Z,15E,17S,19Z)-10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
5		Ácido (4Z,7Z,10R,11E,13Z,15E,17S,19Z)-10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico

(continuación)

Número del compuesto	Estructura	Nombre
6		Ácido (4Z,7Z,10S,11E,13E,15Z,17R,19Z) - 10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
7		Ácido (4Z,7Z,10R,11E,13E,15Z,17R,19Z) - 10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
8		Ácido (4Z,7Z,10S,11E,13Z,15E,17R,19Z) - 10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
9		Ácido (4Z,7Z,10R,11E,13Z,15E,17R,19Z) - 10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
10		Ácido (4Z,7Z,10R,11E,13E,15E,17S,19Z) - 10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
11		Ácido (4Z,7Z,10R,11E,13E,15E,17R,19Z) - 10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
12		Ácido (4Z,7Z,10S,11E,13E,15E,17S,19Z) - 10,17-dihidroxicosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico

(continuación)

Número del compuesto	Estructura	Nombre
13		Ácido (4Z,7Z,10S,11E,13E,15E,17R,19Z)-10,17-dihidroxidocosa-4,7,11,13,15,19-hexaenoico
14		Ácido (4Z,7Z,10R,11E,13E,17S,19Z)-10,17-dihidroxidocosa-4,7,11,13,19-pentaeno-15-inoico

5 Los compuestos que se pueden usar para tratar la ototoxicidad incluyen además los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 tales como ácido eicosapentaenoico (EPA), DHA y sus análogos (por ejemplo, di/trihidroxi EPA o DHA) que se describen en las patentes de EE.UU. nros 7.759.395, 7.782.152 y 7.709.669, US 2009/0156673 y WO 2010/091226.

10 Según se usa en la presente, la expresión "compuesto aislado" se refiere al compuesto objeto que se purifica, por ejemplo, sustancialmente separado de otros compuestos o isómeros que se presentan en un ambiente celular donde se producen resolvinas o que se presentan en productos crudos de procesos de fabricación químicos sintéticos. En determinadas realizaciones, un compuesto purificado se contamina con menos del 25%, menos del 15%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 2% o incluso menos del 1% de los componentes celulares (proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, etc.), subproductos químicos, reactivos y materiales de partida, y similares. En determinadas realizaciones, un compuesto purificado se contamina con menos del 25%, menos del 15%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 2% o incluso menos del 1% de otras resolvinas y/u otros isómeros del compuesto. La adición de excipientes farmacéuticos, otros agentes activos u otros aditivos farmacéuticamente aceptables no reduce, según se comprende, la pureza de un compuesto según esta expresión se usa en la presente.

20 Según se usa en la presente, se pretende que "alquilo", "alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆" o "alquilo C₁-C₆" incluya grupos hidrocarburos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ alifáticos saturados de cadena lineal (recta) y grupos hidrocarburos C₃, C₄, C₅ o C₆ alifáticos saturados ramificados. Por ejemplo, se pretende que "alquilo C₁-C₆" incluya grupos "alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆". Ejemplos de "alquilo" incluyen fracciones que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo o n-hexilo.

25 En determinadas realizaciones, un "alquilo de cadena lineal o ramificada" tiene seis o menos átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), y en otra realización, un "alquilo de cadena lineal o ramificada" tiene cuatro o menos átomos de carbono.

30 Los grupos "heteroalquilo" son grupos "alquilo", según se definen anteriormente, que tienen un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplaza uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos.

35 Según se usan en la presente, se pretende que las expresiones "cicloalquilo", "cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ o C₈" o "cicloalquilo C₃-C₈" incluyan anillos de hidrocarburos que tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo. En una realización, un grupo "cicloalquilo" tiene cinco o seis carbonos en la estructura del anillo.

40 La expresión "alquilo sustituido" se refiere a fracciones de "alquilo" que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburos. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, "alquilo", "alqueno", "alquino", "halógeno", "hidroxilo", "alquilcarbonilo", "arilcarbonilo", "alcoxicarbonilo", "ariloxicarbonilo", "carboxilato", "alquilcarbonilo", "arilcarbonilo", "alcoxicarbonilo", "aminocarbonilo", "alquilaminocarbonilo", "dialquilaminocarbonilo", "alquiltiocarbonilo", "alcoxilo", "fosfato", "fosfonato", "fosfinato", "amino" (incluyendo "alquilamino", "dialquilamino", "arilamino", "diarilamino" y "alquilarilamino"), "acilamino" (incluyendo "alquilcarbonilamino", "arilcarbonilamino", "carbamoilo" y "ureido"), "amidino", "imino", "sulfhidrilo", "alquiltio", "ariltio", "tiocarboxilato", "sulfatos", "alquilsulfinito", "sulfonato", "sulfamoilo", "sulfonamido", "nitro", "trifluorometilo", "ciano", "azido", "heterociclilo", "alquilarilo" o una fracción aromática o heteroaromática. Los "cicloalquilo" pueden sustituirse además, por ejemplo, con los sustituyentes que se describen anteriormente. Una fracción "alquilarilo" o un "aralquilo" es un "alquilo sustituido" con un "arilo" (por ejemplo, "fenilmetilo" (bencilo)).

A menos que se especifique lo contrario con respecto al número de carbonos, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, según se define anteriormente, que tiene de uno a seis, o en otra realización, de uno a cuatro, átomos de carbono en su estructura principal. "Alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena de, por ejemplo, dos a seis o de dos a cuatro átomos de carbono.

Según se usa en la presente, se pretende que "ligador de alquilo" incluya grupos de hidrocarburos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ alifáticos saturados de cadena lineal (recta) y grupos de hidrocarburos C₃, C₄, C₅ o C₆ alifáticos saturados ramificados. Por ejemplo, se pretende que el ligador alquilo C₁-C₆ incluya grupos ligadores alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de ligador de alquilo incluyen fracciones que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero sin limitación, metilo (-CH₂-), etilo (-CH₂CH₂-), n-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), i-propilo (-CHCH₃CH₂-), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-butilo (-CHCH₃CH₂CH₂-), i-butilo (-C(CH₃)₂CH₂-), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-pentilo (-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-) o n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

"Alquenilo" incluye grupos alifáticos no saturados de longitud análoga y posible sustitución de los alquilos que se describen anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decanilo), grupos alquenilo ramificados, grupos cicloalquenilo (por ejemplo, alicíclico) (por ejemplo, ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalquenilo pueden tener de cinco a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, y en una realización, los grupos cicloalquenilo tienen cinco o seis carbonos en la estructura de anillo. La expresión "C₂-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. La expresión "C₃-C₆" incluye grupos alquenilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

"Heteroalquenilo" incluye grupos alquenilo, según se define en la presente, que tienen un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplaza uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburos.

La expresión "alquenilo sustituido" se refiere a fracciones de alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, heterociclilo, alquilarilo o una fracción aromática o heteroaromática.

"Alquinilo" incluye grupos alifáticos no saturados de longitud análoga y posible sustitución de los alquilos que se describen anteriormente, pero que contienen al menos un enlace triple. Por ejemplo, "alquinilo" incluye grupos alquinilo de cadena lineal (por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo), grupos alquinilo ramificados, y grupos alquinilo que se sustituyen con cicloalquilo o cicloalquenilo. En determinadas realizaciones, un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada tiene seis átomos de carbono o menos en su cadena principal (por ejemplo, C₂-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada). La expresión "C₂-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen de dos a seis átomos de carbono. La expresión "C₃-C₆" incluye grupos alquinilo que contienen de tres a seis átomos de carbono.

"Heteroalquinilo" incluye grupos alquinilo, según se define en la presente, que tienen un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplaza uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburos.

La expresión "alquinilo sustituido" se refiere a fracciones de alquinilo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una fracción aromática o heteroaromática.

"Arilo" incluye grupos con aromaticidad, incluyendo sistemas "conjugados" o multicíclicos con al menos un anillo aromático. Los ejemplos incluyen fenilo, bencilo, etc.

Los grupos "heteroarilo" son grupos arilo, según se definen anteriormente, que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura del anillo, y pueden denominarse además "aril heterociclos" o "heteroaromáticos". Según se usa en la

presente, se pretende que el término "heteroarilo" incluya un anillo monocíclico estable de 5, 6 o 7 miembros o uno heterocíclico aromático bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede sustituirse o no sustituirse (a saber, N o NR en el que R es H u otros sustituyentes, según se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden, de manera opcional, oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, donde p = uno o dos). Cabe destacar que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.

10 Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares.

Además, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxfenilo, quinolina, isoquinolina, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, indolizina.

En el caso de los anillos aromáticos multicíclicos, solo uno de los anillos debe ser aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), a pesar de que todos los anillos pueden ser aromáticos (por ejemplo, quinolina). Además, el segundo anillo puede fusionarse o enlazarse.

20 El anillo aromático arilo o heteroarilo puede sustituirse en una o más posiciones de anillo con sustituyentes tales como lo que se describen anteriormente, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcóxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una fracción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo pueden fusionarse o enlazarse además con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos de manera tal que se forma un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxfenilo).

Según se usa en la presente, se pretende que "carbociclo" o "anillo carbocíclico" incluya cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene el número especificado de carbonos, cualquiera de los cuales puede ser saturado, no saturado o aromático. Por ejemplo, se pretende que un carbociclo C₃-C₁₄ incluya un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Los anillos enlazados pueden incluirse además en la definición de carbociclo, que incluye, por ejemplo, [3.3.0] biciclooctano, [4.3.0] biciclononano, [4.4.0] biciclodecano y [2.2.2] biciclooctano. Un anillo enlazado ocurre cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos enlace son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un enlace siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando se enlaza un anillo, los sustituyentes mencionados para el anillo pueden presentarse también en el enlace. También se incluyen anillos fusionados (por ejemplo, naftilo, tetrahidronaftilo) y espiro.

Según se usa en la presente, "heterociclo" incluye cualquier estructura de anillo (saturada o parcialmente no saturada o aromática) que contiene al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, N, O u S). Ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, morfina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina y tetrahidrofurano.

50 Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolínilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol5 (4H) -ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidínilo, 4-piperidínilo, piperonilo, piperidínilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolínilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

65 El término "sustituido", según se usa en la presente, se refiere a que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo designado se reemplazan con una selección de los grupos indicados, siempre que no se exceda la valencia normal

del átomo designado, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto u oxo (a saber, =O), entonces se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes ceto no se presentan en fracciones aromáticas. Los enlaces dobles de anillo, según se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N). Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y formulación en un agente terapéutico eficaz.

Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse con cualquier átomo en el anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual dicho sustituyente se une con el resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse mediante cualquier átomo en dicha fórmula. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si dichas combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

Cuando cualquier variable (por ejemplo, R₁) aparece más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. De este modo, por ejemplo, si un grupo se muestra como sustituido con 0-2 fracciones R₁, entonces el grupo puede sustituirse, de manera opcional, con hasta dos fracciones R₁ y R₁ en cada caso se selecciona de manera independiente de la definición de R₁. Además, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH u -O-.

Según se usa en la presente, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "perhalogenado" se refiere, de manera general, a una fracción en la que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno. El término "haloalquilo" o "haloalcoxilo" se refiere a un alquilo o alcoxilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "carbonilo" o "carboxi" incluye compuestos y fracciones que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de oxígeno. Ejemplos de fracciones que contienen un carbonilo incluyen, pero sin limitación, aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

"Acilo" incluye fracciones que contienen el radical acilo (-C(O)-) o un grupo carbonilo. "Acilo sustituido" incluye grupos acilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan con, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquínilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una fracción aromática o heteroaromática.

"Aroilo" incluye fracciones con una fracción de arilo o heteroaromática unida a un grupo carbonilo. Ejemplos de grupos aroilo incluyen fenilcarboxi, naftil carboxi, etc.

"Alcoxialquilo", "alquilaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" incluyen grupos alquilo, según se describe anteriormente, en los que átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre reemplazan uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos.

El término "alcoxi" o "alcoxilo" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquínilo sustituidos y no sustituidos que se unen de manera covalente con un átomo de oxígeno. Ejemplos de grupos alcoxi o radicales alcoxilo incluyen, pero sin limitación, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden sustituirse con grupos tales como alquenilo, alquínilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o fracciones aromáticas o heteroaromáticas. Ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

El término "éter" o "alcoxi" incluye compuestos o fracciones que contienen un átomo de oxígeno unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término incluye "alcoxialquilo", que se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquínilo que se une de manera covalente con un átomo de oxígeno que se une de manera covalente con un grupo alquilo.

El término "éster" incluye compuestos o fracciones que contienen un carbono o un heteroátomo unido a un átomo de oxígeno que se une con el carbono de un grupo carbonilo. El término "éster" incluye grupos alcoxicarboxilo tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, etc.

5 El término "tioalquilo" incluye compuestos o fracciones que contienen un grupo alquilo conectado con un átomo de azufre. Los grupos tioalquilo pueden sustituirse con grupos tales como alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, carboxiácido, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, 10 amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática.

15 El término "tiocarbonilo" o "tiocarboxilo" incluye compuestos y fracciones que contienen un carbono conectado con un enlace doble a un átomo de azufre.

El término "tioéter" incluye fracciones que contienen un átomo de azufre unido a dos átomos de carbono o heteroátomos. Ejemplos de tioéteres incluyen, pero sin limitación, alqtioalquilos, alqtioalquenilo, y alqtioalquinilos. El 20 término "alqtioalquilos" incluye fracciones con un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que se une con un átomo de azufre que se une con un grupo alquilo. De manera similar, el término "alqtioalquenilos" se refiere a fracciones en las que un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo se une con un átomo de azufre que se une de manera covalente con un grupo alqueno; y alqtioalquinilos" se refiere a fracciones en las que un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo se une con un átomo de azufre que se une de manera covalente con un grupo alquinilo.

25 Según se usa en la presente, "amina" o "amino" incluye fracciones en las que un átomo de nitrógeno se une de manera covalente con al menos un carbono o heteroátomo. "Alquilamino" incluye grupos de compuestos en los que el nitrógeno se une con al menos un grupo alquilo. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen bencilamino, metilamino, etilamino, fenetilamino, etc. "Dialquilamino" incluye grupos en los que el átomo de nitrógeno se une con al menos dos grupos 30 alquilo adicionales. Ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero sin limitación, dimetilamino y dietilamino. "Arlamino" y "diarilamino" incluyen grupos en los que el nitrógeno se une con al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. "Alquilalarilamino", "alquilaminoarilo" o "arilaminoalquilo" se refiere a un grupo amino que se une con al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo. "Alcaminioalquilo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que se une con un átomo de nitrógeno que se une también con un grupo alquilo. "Acilamino" incluye grupos en los 35 que el nitrógeno se une con un grupo acilo. Ejemplos de acilamino incluyen, pero sin limitación, grupos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido.

El término "amida" o "aminocarboxilo" incluye compuestos o fracciones que contienen un átomo de nitrógeno que se une con el carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. El término incluye grupos "alcanocarboxilo" que incluyen 40 grupos alquilo, alquenilo o alquinilo que se unen con un grupo amino que se une con el carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Se incluyen además grupos "arilaminocarboxilicos" que incluyen fracciones arilo o heteroarilo que se unen con un grupo amino que se une con el carbono de un grupo carbonilo o tiocarbonilo. Los términos "alquilaminocarboxi", "alquenilaminocarboxi", "alquinilaminocarboxi" y "arilaminocarboxilo" incluyen fracciones en las que las fracciones alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo, respectivamente, se unen con un átomo de nitrógeno que se une a su vez con el carbono de un grupo carbonilo. Las amidas pueden sustituirse con sustituyentes tales como alquilo de 45 cadena lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Los sustituyentes en los grupos amida pueden sustituirse de manera adicional.

El término "amandina" o "amidinilo" incluye compuestos o fracciones que tienen la estructura general de - 50 $C(=NR)NR'R''$, $N(R'R'')-CR(=N)-$, o $CR'(=NR)NR''-$, en el que R, R' y R'' pueden ser cada uno de manera independiente H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, etc. Un ejemplo de amidinilo es $-C(=NH)NH_2$. Las amidinas pueden sustituirse con sustituyentes tales como alquilo de cadena lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Los sustituyentes en los grupos amida pueden sustituirse de manera adicional.

55 Los compuestos de la presente invención que contienen nitrógenos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, ácido 3-cloroperóxibenzoico (m-CPBA) y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. De este modo, todos los compuestos que contienen nitrógeno que se muestran y reivindican se consideran, cuando lo permiten la valencia y la estructura, que incluyen tanto el 60 compuesto según se muestra, como su derivado de N-óxido (que puede designarse como $N \rightarrow O$ o $N^+ \cdot O^-$). Además, en otros casos, los nitrógenos en los compuestos de la presente invención pueden convertirse en compuestos de N-hidroxi o N-alcoxi. Por ejemplo, los compuestos N-hidroxi pueden prepararse por oxidación de la amina original por un agente oxidante tal como m-CPBA. Todos los compuestos que contienen nitrógeno que se muestran y reivindican se consideran además, cuando lo permiten la valencia y la estructura, que incluyen tanto el compuesto según se muestra, como sus derivados de N-hidroxi (a saber, N-OH) y N-alcoxi (a saber, N-OR, en el que R es alquilo C₁-C₆ sustituido o 65 no sustituido, alquenilo C₁-C₆, alquinilo C₁-C₆, carbociclo de 3-14 miembros o heterociclo de 3-14 miembros).

- 5 En la presente memoria, la fórmula estructural del compuesto representa un determinado isómero por conveniencia en algunos casos, pero la presente invención incluye todos los isómeros, tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros y similares. De manera adicional, un polimorfismo cristalino puede presentarse para los compuestos representados por la fórmula. Cabe destacar que cualquier forma de cristal, mezcla de forma de cristal, o anhídrido o hidrato de estos se incluye en el alcance de la presente invención. Además, el así denominado metabolito que se produce por degradación del presente compuesto *in vivo* se incluye en el alcance de la presente invención.
- 10 "Isomerismo" se refiere a compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero difieren en la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno con respecto al otro se denominan "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles uno con respecto al otro se denominan "enantiómeros" o a veces isómeros ópticos. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina una "mezcla racémica".
- 15 Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral".
- 20 "Isómero quiral" se refiere a un compuesto con al menos un centro quiral. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros, denominada "mezcla diastereomérica". Cuando se presenta un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes que se unen con el centro quiral. Los sustituyentes que se unen con el centro quiral en consideración se clasifican de acuerdo con la Regla de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Londres), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).
- 25 "Isómero geométrico" se refiere a los diastereómeros que deben su existencia a la rotación obstaculizada alrededor de los enlaces dobles. Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos *cis* y *trans*, o *Z* y *E*, que indican que los grupos se encuentran en el mismo lado o lado opuesto del enlace doble en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.
- 30 Además, las estructuras y otros compuestos que se analizan en esta invención incluyen todos los isómeros atropícos de estos. Los "isómeros atropícos" son un tipo de estereoisómero en el que los átomos de dos isómeros se disponen de manera diferente en el espacio. Los isómeros atropícos deben su existencia a una rotación restringida causada por el obstáculo de la rotación de grupos grandes alrededor de un enlace central. Dichos isómeros atropícos existen normalmente como una mezcla; sin embargo, como resultado de los recientes avances en las técnicas de cromatografía, ha resultado posible separar mezclas de dos isómeros atropícos en casos seleccionados.
- 35 El "tautómero" es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierte fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta conversión da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno que está acompañada por un cambio de enlaces dobles conjugados adyacentes. Los tautómeros existen como una mezcla de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, normalmente predomina un tautómero. En soluciones donde la tautomerización es posible, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, el disolvente y el pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles por tautomerizaciones se llama tautomerismo.
- 40 De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, dos se observan comúnmente. En el tautomerismo cetoenólico se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. El tautomerismo de la cadena de anillo surge como resultado del grupo aldehído (-CHO) en una molécula de cadena de azúcar que reacciona con uno de los grupos hidroxilo (-OH) en la misma molécula para darle una forma cíclica (en forma de anillo) como la que exhibe la glucosa.
- 45 Los pares tautoméricos comunes son: cetona-enol, amida-nitrilo, lactama-lactima, tautomerismo de amida-ácido imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo, en nucleobases tales como guanina, timina y citosina), amina-enamina y enamina-enamina.
- 50 Debería comprenderse que los compuestos de la presente invención pueden representarse como tautómeros diferentes. Debería comprenderse además que cuando los compuestos tienen formas tautoméricas, se pretende que todas las formas tautoméricas se incluyan en el alcance de la presente invención, y la denominación de los compuestos no excluye ninguna forma de tautómero.
- 55 Las expresiones "polimorfos de cristal", "polimorfos" o "formas de cristal" se refieren a estructuras cristalinas en las que un compuesto (o una sal o solvato de este) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaque de cristal, todos las cuales tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas de cristal tienen, de manera general, diferentes patrones de difracción de rayos X, espectrales infrarrojos, puntos de fusión, dureza y densidad, forma de
- 60
- 65

crystal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden hacer que una forma de cristal domine. Los polimorfos de cristal de los compuestos pueden prepararse por cristalización en diferentes condiciones.

De manera adicional, los compuestos de la presente invención, por ejemplo, las sales de los compuestos, pueden existir en ya sea en forma hidratada o no hidratada (anhidra) o como solvatos con otras moléculas disolventes. Ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

"Solvato" se refiere a formas de adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienden a retener una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino formando, de este modo, un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato que se forma es un hidrato; y si el disolvente es alcohol, el solvato que se forma es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una molécula de la sustancia en la que el agua retiene su estado molecular como H₂O.

Según se usa en la presente, el término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro pero que difiere ligeramente en composición (como en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional). De este modo, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en estructura u origen con respecto al compuesto de referencia.

Según se define en la presente, el término "derivado" se refiere a compuestos que tienen una estructura central común, y se sustituyen con varios grupos según se describe en la presente. Por ejemplo, todos los compuestos que se representan por la Fórmula I son derivados de 10,17-dihidroxiolo DHA, y tienen la Fórmula I como un núcleo común.

El término "bioisómero" se refiere a un compuesto que resulta del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro átomo o grupo de átomos ampliamente similar. El objetivo de un reemplazo bioisostérico es crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto original. El reemplazo bioisostérico puede ser de base fisicoquímica o topológica. Los ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen, pero sin limitación, acil sulfonimidias, tetrazoles, sulfonatos y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani y LaVoie, Chem. Rev.96, 3147-3176, 1996.

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

"Grupo protector": según se usa en la presente, se refiere a que una fracción funcional particular, por ejemplo, O, S o N, se bloquea temporalmente para que una reacción pueda llevarse a cabo selectivamente en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. En realizaciones preferidas, un grupo protector reacciona selectivamente con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable con respecto a las reacciones que se proyectan; el grupo protector debe eliminarse selectivamente con buen rendimiento mediante reactivos preferiblemente no tóxicos, de fácil disposición, que no atacan a los otros grupos funcionales; el grupo protector forma un derivado que se puede separar con facilidad (más preferiblemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tiene un mínimo de funcionalidad adicional para evitar sitios adicionales de reacción. Según se detalla en la presente, pueden usarse grupos protectores de oxígeno, azufre, nitrógeno y carbono. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, se pueden usar determinados grupos protectores de oxígeno de ejemplo. Estos grupos protectores de oxígeno (o hidroxilo) incluyen, pero sin limitación, metil éteres, metil éteres sustituidos (por ejemplo, MOM (metoximetil éter), MTM (metiltiometil éter), BOM (benciloximetil éter) y PMBM (p-metoxibenciloximetil éter)), etil éteres sustituidos, bencil éteres sustituidos, silil éteres (por ejemplo, TMS (trimetilsilil éter), TES (trietilsililéter), TIPS (triisopropilsilil éter), TBDMS (t-butildimetilsilil éter), tribencil silil éter, y TBDPS (t-butildifenil silil éter), ésteres (por ejemplo, formiato, acetato, benzoato (Bz), trifluoroacetato y dicloroacetato), carbonatos, acetales y cetales cíclicos, y éteres de glicol, como etilenglicol y derivados de propilenglicol y alil éteres. En otras realizaciones de ejemplo determinadas, se usan grupos protectores de nitrógeno. Los grupos protectores de nitrógeno, así como los métodos de protección y desprotección se conocen en la técnica. Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, carbamatos (incluidos metil, etil y etil carbamatos sustituidos (por ejemplo, Troc), amidas, derivados de imida cíclica, N-Alquil y N-Aril aminas, derivados de imina y derivados de enamina, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("TES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo ("Fmoc"), nitroveratriloxy-carbonilo ("Nvoc") y similares. Otros grupos protectores de ejemplo determinados se detallan en la presente, sin embargo, se apreciará que se pretende que la presente invención se limite a estos grupos protectores; más bien, una variedad de grupos protectores equivalentes adicionales pueden identificarse fácilmente usando los criterios anteriores y que se usan en la presente invención. De manera adicional, una variedad de grupos protectores se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis". Tercera edición. Greene, T.W. y Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999.

2. Síntesis de compuestos de 10,17-dihidroxi DHA

La presente divulgación proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de Fórmula I-IV.

5 A lo largo de la descripción, donde se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados. De manera similar, cuando se describe que los métodos o procesos tienen, incluyen o comprenden pasos de proceso específicos, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, los
10 pasos de proceso mencionados. Además, debería comprenderse que el orden de los pasos o el orden para realizar determinadas acciones es irrelevante mientras la invención permanezca operativa. Además, se pueden realizar dos o más pasos o acciones de manera simultánea.

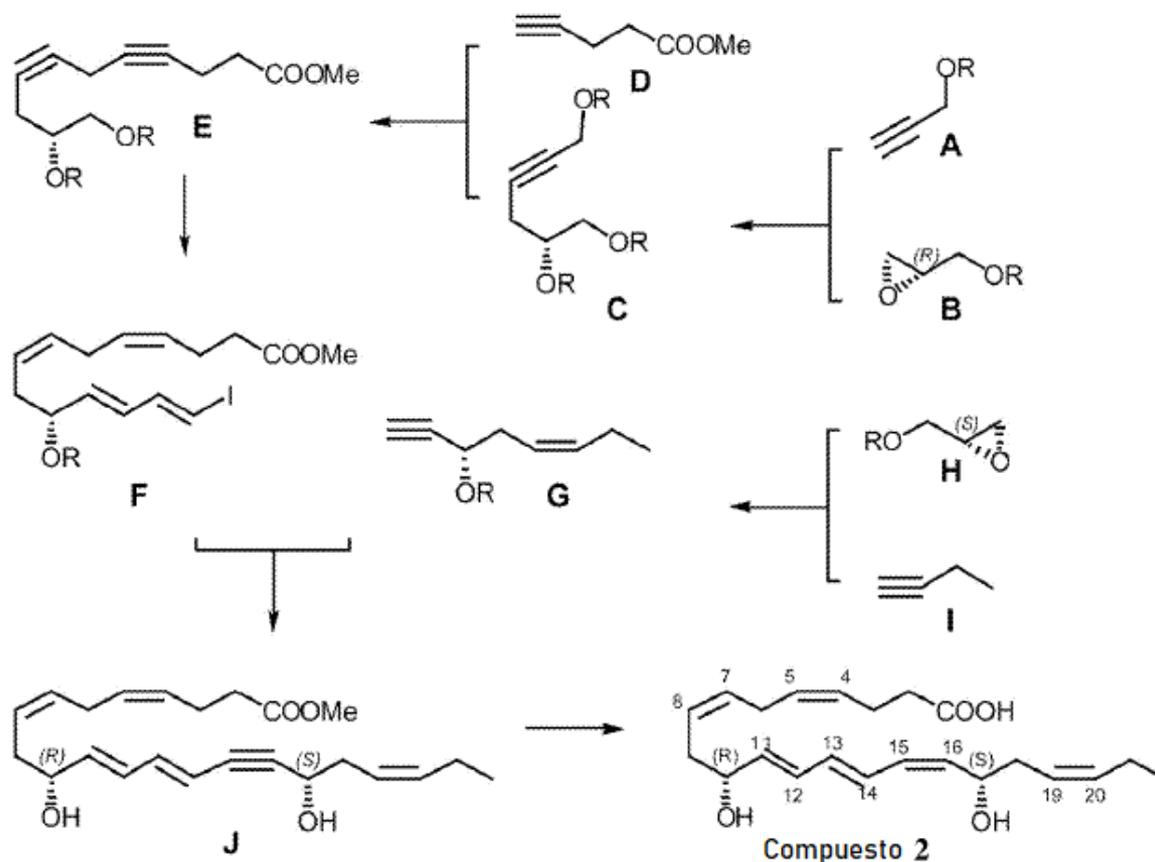
15 Los procesos sintéticos de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto pueden usarse diversos materiales de partida sustituidos. Los procesos proporcionan, de manera general, el compuesto final conveniente en o cerca del final del proceso general, aunque puede ser conveniente en determinados casos convertir aún más el compuesto en una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

20 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras usando materiales de partida que se disponen comercialmente y que se conocen en la literatura, o intermedios que se preparan fácilmente, mediante el uso de métodos y procedimientos sintéticos convencionales que se conocen por los expertos en la técnica, o que serán evidentes para el experto en la técnica a la luz de las enseñanzas en la presente. Métodos y procedimientos sintéticos convencionales para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse de la literatura científica relevante o de libros de texto convencionales en el
25 campo. Aunque no se limita a una cualquiera o varias fuentes, los textos clásicos como Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ta. edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra. edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999, son útiles y reconocidos libros de texto de síntesis orgánica que se conocen por los expertos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos se diseñan para ilustrar, pero sin limitación, los procedimientos
30 generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente por una variedad de métodos familiares para aquellos expertos en la técnica. Los compuestos de esta invención con las Fórmulas I-IV pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de materiales de partida que se disponen comercialmente o
35 materiales de partida que pueden prepararse usando procedimientos de la literatura. Estos procedimientos muestran la preparación de compuestos representativos de esta invención.

Esquema 1

40 Un procedimiento general se ilustra a continuación.



El esquema 1 anterior demuestra la estrategia para la síntesis total del compuesto 2 y los isómeros relacionados. La estereoquímica de C-10 y C-17 del compuesto 2 se deriva de los derivados B y H de glicidol enantioméricamente puros que reaccionan con alquíniles nucleófilos derivados de A e I, respectivamente. La geometría de alqueno (Z) en las posiciones 4-5, 7-8, 15-16 y 19-20 se obtuvo de la hidrogenación selectiva de precursores acetilénicos, que se construyeron usando procedimientos de acoplamiento. La geometría (E) en las posiciones 11-12 y 13-14 se aseguró durante la síntesis del intermedio F. Otros estereoisómeros del compuesto 2 pueden sintetizarse de manera similar.

Cada uno de los pasos estereocontrolados de precursores definidos permitió la preparación de isómeros geométricos de la región de trieno conjugada que se confirmó por RMN (véase la publicación de EE.UU. nro. 2009/0156673).

3. Métodos de tratamiento

La presente invención proporciona métodos para tratar la ototoxicidad en un sujeto que así lo necesita mediante la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que se describe en la presente, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto que se describe en la presente, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de la ototoxicidad.

La presente invención proporciona métodos para reducir o mejorar al menos un síntoma de ototoxicidad en un sujeto que así lo necesita mediante la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que se describe en la presente, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto que se describe en la presente, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento útil para reducir o mejorar al menos un síntoma de ototoxicidad.

La presente invención proporciona métodos para prolongar o aumentar la supervivencia de un sujeto que padece, ha sido diagnosticado con ototoxicidad, mediante la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que se describe en la presente, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto que se describe en la presente, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato

farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento útil para prolongar o aumentar la supervivencia de un sujeto que padece o a ha sido diagnosticado con ototoxicidad.

5 La presente invención proporciona métodos para impedir o demorar la aparición de ototoxicidad en un sujeto en riesgo de esta mediante la administración a un sujeto que necesita dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que se describe en la presente, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto que se describe en la presente, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para la preparación de un medicamento útil para impedir o demorar la aparición de ototoxicidad en un sujeto en riesgo de esta.

15 La ototoxicidad es cualquier cambio perjudicial o patológico en la estructura o función del oído externo, medio o interno, que se origina por la administración o exposición a fármacos, toxinas o radiación. Muchos medicamentos actuales y de venta libre poseen propiedades ototóxicas. Los agentes ototóxicos más conocidos incluyen antibióticos aminoglucósidos, agentes antineoplásicos basados en platino, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), quininas y diuréticos de asa. Otros agentes ototóxicos incluyen inhibidores de eca, ácidos acéticos, bloqueadores alfa, antagonistas de los receptores de angiotensina-2, fármacos antiarrítmicos, anticonvulsivos, inhibidores de la proteasa antirretroviral, benzodiazepinas, betabloqueantes, antidepresivos bicíclicos y tricíclicos, bloqueadores de los canales de calcio, antibióticos macrólidos, fármacos agonistas opiáceos, ácidos propiónicos, inhibidores de la bomba de protones, quinolonas, agonistas de los receptores de serotonina y tiazidas. Algunos fármacos en combinación con estrés mecánico (tal como el ruido) o la radiación pueden causar además ototoxicidad de manera sinérgica.

25 La incidencia de ototoxicidad es, en gran parte, desconocida, debido a la gran cantidad de agentes ototóxicos, así como a la diversidad de los síntomas. Por ejemplo, hasta 1.200.000 personas en los EE.UU. sufren pérdida auditiva cada año debido a aminoglucósidos. Esta estadística no tiene en cuenta a los pacientes que experimentan otros síntomas de ototoxicidad, como tinnitus, desequilibrio, enfermedad de Ménière y vértigo, y por lo tanto, subestima enormemente el número de personas que sufren de ototoxicidad inducida por aminoglucósidos. Hasta el 50% de los pacientes adultos y el 75% de los pacientes pediátricos sometidos a tratamiento con cisplatino sufren de pérdida auditiva. Con el aumento de la dependencia de medicamentos para la terapia y la prevalencia de ototoxicidad como un efecto lateral en muchos medicamentos comunes, los métodos para el tratamiento de los síntomas causados por la ototoxicidad serán cada vez más importante.

35 La ototoxicidad se asocia normalmente con cambios funcionales en la audición y el equilibrio. De manera general, la ototoxicidad es bilateralmente simétrica (afecta a ambos oídos), pero puede ser asimétrica (o unilateral) con posible desarrollo en el otro oído en un momento posterior. El momento usual de inicio es frecuentemente impredecible, y puede producirse una pérdida auditiva marcada incluso después de una dosis única de un agente ototóxico. De manera adicional, los síntomas de ototoxicidad pueden no manifestarse hasta varias semanas o meses después de completar la terapia con el agente ototóxico, y la gravedad de los síntomas puede fluctuar. La ototoxicidad puede ser reversible o puede ser permanente, según el tipo de medicamento que se usa, la dosis y la duración del tratamiento. Algunos fármacos ototóxicos dañan específicamente determinadas estructuras dentro del oído, como la cóclea, el sistema vestibular, la estra vascular, y el nervio auditivo/vestibulococlear (o nervio craneal VIII). La estructura afectada por ototoxicidad dicta más frecuentemente los síntomas que presenta el paciente. Además, la pérdida auditiva permanente o los trastornos del equilibrio causados por los fármacos ototóxicos pueden tener graves consecuencias comunicativas, educativas y sociales.

50 La ototoxicidad que involucra la cóclea produce pérdida auditiva, que comienza, de manera general, con frecuencias altas pero progresa frecuentemente en las frecuencias más bajas que abarcan el habla. El daño a la cóclea por agentes ototóxicos puede incluir, pero no sin limitación, distorsión de sonidos, hiperacusia, alucinaciones auditivas, plenitud auditiva (presión, incomodidad o sensación de plenitud en los oídos), otros cambios en el umbral auditivo para cualquier estímulo, cambios en la percepción del sonido, incluyendo el reclutamiento (crecimiento anormal en la percepción de volumen) y cambios en la capacidad de identificar, localizar, reconocer, distinguir o procesar sonidos. El daño coclear puede manifestarse también como tinnitus, que incluye cualquier percepción del sonido en los oídos o dentro de la cabeza que no responde a una señal externa.

55 La ototoxicidad del sistema vestibular, que incluye el vestíbulo y el canal semicircular, se manifiesta como trastornos del equilibrio y relacionados con la orientación. Estos trastornos incluyen, pero sin limitación, vértigo inducido o espontáneo, desequilibrio, aumento de la susceptibilidad a la cinetosis, náuseas, vómitos, ataxia, laberintitis, oscilopsia, nistagmo, síncope, aturdimiento, mareos, aumento de la caída, dificultad para caminar de noche, enfermedad de Ménière y dificultad para seguimiento y procesamiento visual.

65 La ototoxicidad puede afectar además a cualquier órgano en las vías auditivas o vestibulares desde el oído externo hasta e incluyendo la corteza, el nervio auditivo y todas las vías intermedias. El nervio auditivo/vestibulococlear, o el nervio craneal VIII, es el componente menos afectado del oído cuando surge la ototoxicidad; sin embargo, cuando se ve afectado, el daño es frecuentemente permanente. El daño al nervio auditivo/vestibulococlear detiene efectivamente la comunicación entre las estructuras coclear y vestibular y el cerebro. Los síntomas se presentan de manera similar a aquellos que resultan del daño vestibular y coclear, incluyendo tinnitus, zumbido de los oídos, dificultad para caminar,

sordera y problemas de equilibrio y orientación. El daño a la estría vascular puede dar como resultado la enfermedad de Ménière, tinnitus, pérdida auditiva y vértigo. La ototoxicidad en el oído externo y medio puede causar ceruminosis excesiva (producción de cera del oído) y/u otalgia (dolor de oído), y puede causar indirectamente otitis externa u otitis media (infecciones oportunistas del oído externo o medio).

El compuesto de la presente invención puede usarse para tratar a un sujeto que sufre pérdida auditiva, en el que el sujeto con necesidad ha sido expuesto a una o más toxinas o agentes ototóxicos. Hay tres tipos básicos de pérdida auditiva: pérdida auditiva conductiva, neurosensorial y mixta. La pérdida auditiva conductiva ocurre cuando el sonido no se mueve eficientemente a través del canal auditivo externo hasta el tímpano y los pequeños huesos, o huesecillos, del oído medio. La pérdida auditiva conductiva implica, de manera general, una reducción del nivel de sonido o la capacidad de escuchar sonidos débiles. Las posibles causas pueden incluir la exposición a agentes ototóxicos, otitis media u otitis externa, otitis media crónica, obstrucción del conducto auditivo externo o membrana timpánica perforada. La pérdida auditiva neurosensorial es el tipo más común de pérdida auditiva permanente y ocurre cuando existen daños en la cóclea o en las vías nerviosas desde el oído interno hasta el cerebro. Las posibles causas pueden incluir otitis media crónica, exposición a agentes ototóxicos, exposición a ruidos fuertes, traumatismo craneal o envejecimiento. La pérdida auditiva neurosensorial idiopática súbita (ISSHL) se define como la pérdida auditiva súbita sin explicación, mayor que 30 dB en tres frecuencias contiguas y eso ocurre durante un período de menos de tres días. La ISSHL incluye, pero sin limitación: despertar con pérdida auditiva, pérdida auditiva que se observa durante unos días, pérdida selectiva de baja o alta frecuencia y distorsiones en la percepción del habla. El grado de pérdida auditiva es variable y es normalmente unilateral, pero también puede manifestarse o progresar bilateralmente. La ISSHL puede estar acompañada de tinnitus (70% de los pacientes), vértigo (50% de los pacientes), sensación de plenitud en el oído y/o mareo. Existen muchas causas potenciales de ISSHL, pero a pesar de una evaluación exhaustiva, la mayoría de los casos elude el diagnóstico definitivo y, por lo tanto, sigue sin estar claro. Los esteroides se usan comúnmente para tratar pacientes que padecen ISSHL. La pérdida auditiva mixta implica la combinación de la pérdida auditiva conductiva con la pérdida auditiva neurosensorial, causada por daño al oído externo, medio o interno, o al nervio auditivo.

El compuesto de la presente invención puede usarse para tratar un sujeto que padece tinnitus, en el que el sujeto con necesidad ha sido expuesto a una o más toxinas o agentes ototóxicos. El tinnitus puede clasificarse en dos formas: objetivo y subjetivo. El tinnitus objetivo consiste en sonidos de la cabeza audibles para otras personas además del sujeto que sufre del tinnitus. Los ruidos son de manera general externos al sistema auditivo y generalmente son causados por anomalías vasculares, contracciones musculares repetitivas o defectos estructurales del oído interno. El tinnitus objetivo también se conoce como tinnitus pulsátil o vascular. El tinnitus subjetivo puede ocurrir en cualquier parte del sistema auditivo, desde el canal auditivo hasta el cerebro, pero solo puede ser escuchado por el sujeto. Los sonidos pueden variar desde un sonido metálico o agudo, zumbidos, sopladitos, rugidos, clics, golpes, estallidos o golpes no rítmicos. El tinnitus puede ser constante u ocurrir de manera intermitente en uno o ambos oídos. Puede estar acompañado de evidencia audiométrica de sordera que se produce en asociación con pérdida auditiva conductiva y neurosensorial. Otras afecciones y síndromes que pueden tener tinnitus junto con la afección o síndrome, son otosclerosis, enfermedad de Ménière y lesiones nerviosas cocleares o auditivas. La pérdida auditiva, hiperacusia, reclutamiento y problemas de equilibrio pueden presentarse o no en conjunto con el tinnitus.

El compuesto de la presente invención puede usarse para tratar a un sujeto que sufre de desequilibrio, en el que el sujeto con necesidad ha sido expuesto a una o más toxinas o agentes ototóxicos. El desequilibrio se refiere a la inestabilidad, desequilibrio, o menor equilibrio; está acompañada frecuentemente de desorientación espacial. Las causas del desequilibrio incluyen pérdida o hipofunción de los mecanismos vestibulares, debilidad o dificultad ortopédica de las extremidades inferiores, y simple desequilibrio de "desuso", según lo cual una persona se vuelve inestable porque no camina, hace ejercicio o no practica la habilidad del equilibrio con frecuencia suficiente. Los síntomas del desequilibrio incluyen mareos, sensación de desorientación, la sensación de inestabilidad en los pies y dificultad para pararse o caminar, particularmente en la oscuridad o en la ducha. Estos síntomas se exacerban, de manera general, en situaciones donde la visión se obstruye o si el sujeto experimenta otra afección que disminuye la agudeza visual. Este tipo de déficit generalmente muestra una mejora dramática cuando el paciente toca o se aferra a un objeto estacionario (por ejemplo, reemplazando la pérdida de sensibilidad de los pies con la sensibilidad de las manos). Pacientes con la enfermedad de Parkinson o la enfermedad cerebelosa tienen frecuentemente desequilibrio debido a dificultades motoras.

El compuesto de la presente invención puede usarse para tratar a un sujeto que padece la enfermedad de Ménière, en el que el sujeto con necesidad ha sido expuesto a una o más toxinas o agentes ototóxicos. La enfermedad de Ménière afecta la audición y el equilibrio en un grado variable. La enfermedad de Ménière comienza frecuentemente con un síntoma y progresa gradualmente. No todos los sujetos que padecen la enfermedad de Ménière experimentan los mismos síntomas, sin embargo, se considera el llamado "clásico de Ménière" tener los siguientes cuatro síntomas: 1) ataques de vértigo que pueden ser graves, incapacitantes, impredecibles y pueden durar cualquier tiempo, desde minutos hasta horas, y en algunos casos, desde varios días hasta varias semanas; 2) pérdida auditiva unilateral o bilateral, normalmente en frecuencias más bajas, frecuentemente al inicio fluctuantes pero eventualmente progresando a pérdida auditiva permanente; 3) tinnitus unilateral o bilateral; y 4) sensación unilateral o bilateral de plenitud o presión (plenitud auditiva). Síntomas adicionales típicos de vértigo, pérdida auditiva, tinnitus o plenitud auditiva pueden ser experimentados, además, por el sujeto que padece Ménière. Algunos sujetos experimentan "ataques de caída", en el

que sujeto experimenta episodios tan extremos de vértigo que pierde el equilibrio y cae. Las causas de la enfermedad de Ménière son en gran medida desconocidas; sin embargo, se cree que está relacionada con edemas endolinfáticos, o una acumulación o exceso de líquido endolinfático en los compartimentos del oído interno. Esta acumulación de endolinfa interfiere con el equilibrio normal y las señales auditivas entre el oído interno y el cerebro. De manera alternativa, se ha propuesto que la enfermedad de Ménière es el resultado de constricciones en vasos sanguíneos similares a aquellas que causan migrañas. Ambas causas pueden resultar de la exposición a agentes ototóxicos. La enfermedad de Ménière puede ser consecuencia, además, de infecciones virales, alergias o reacciones autoinmunes. La enfermedad de Ménière parece tener además una base hereditaria y puede deberse en parte a variaciones genéticas que causan anomalías en el volumen o regulación del líquido endolinfático.

El compuesto de la presente invención se puede usar para tratar a un sujeto que sufre de vértigo, en el que el sujeto con necesidad ha sido expuesto a una o más toxinas o agentes ototóxicos. El vértigo se define como la sensación de movimiento de giro o giratorio cuando uno está parado. Es un tipo de mareo causado por una disfunción del sistema vestibular en el oído interno. Los síntomas adicionales de vértigo incluyen cualquiera de los siguientes o una combinación de estos: náuseas y vómitos, dificultades para pararse o caminar, sudoración, pérdida auditiva, tinnitus, trastornos visuales, debilidad, dificultad para hablar, nivel reducido de conciencia y movimientos oculares anormales. La duración de los síntomas puede ser de minutos a horas, y los síntomas pueden ser constantes o episódicos. El inicio puede ser causado por un movimiento o cambio de posición. Existen dos tipos de vértigo: objetivo, donde los sujetos perciben su entorno moviéndose a su alrededor, y subjetivo, donde los sujetos se sienten continuamente en movimiento. El vértigo se clasifica además en periférico o central, dependiendo de la ubicación de la disfunción de la vía vestibular, a pesar de que se puede establecer también a través de pensamientos mentales. El vértigo periférico es causado por problemas con el oído interno o el sistema vestibular. El vértigo central surge de los centros de equilibrio del cerebro, normalmente es más leve y tiene déficits neurológicos que lo acompañan, como dificultad para hablar, visión doble o nistagmo patológico. La causa más común de vértigo es vértigo posicional paroxístico benigno (BPPV), en el cual el sujeto sufre de breves períodos de vértigo (menos de un minuto) que ocurren con cambios de posición. También se sabe que el vértigo es causado por otros trastornos o afecciones, incluyendo, pero sin limitación: enfermedad de Ménière, síndrome de dehiscencia del canal superior, laberintitis, neuritis vestibular (infección viral del oído interno), cualquier inflamación del oído interno como resultado del resfriado común, gripe e infecciones bacterianas, conmoción cerebral, migrañas vestibulares, exposición a agentes ototóxicos, consumo excesivo de alcohol o trauma físico (por ejemplo, fracturas de cráneo).

Los mecanismos subyacentes a la ototoxicidad no se comprenden completamente y pueden ser específicos de cada agente ototóxico en particular. Para los antibióticos en la clase de aminoglucósidos, se ha sugerido que los antibióticos se unen con los receptores NMDA en la cóclea y dañan a las neuronas a través de excitotoxicidad. De manera alternativa, otros estudios han sugerido que los aminoglucósidos generan radicales libres dentro del oído interno activando la sintetasa de óxido nítrico y, por lo tanto, aumentando las concentraciones de óxido nítrico. Los radicales de oxígeno reaccionan luego con el óxido nítrico para formar el radical peroxinitrito destructivo, que puede estimular directamente la muerte celular apoptótica. La apoptosis está mediada principalmente por una cascada intrínseca mediada por mitocondrias, y conduce a daños permanentes en las células ciliadas externas de la cóclea, lo que resulta en una pérdida auditiva permanente. Se cree que diuréticos de asa dañan la estría vascular al inhibir la adenilato ciclasa y las proteínas G en la estría vascular, cambiando así los gradientes iónicos entre la perilinfa y la endolinfa y causando edema. Los salicilatos y los NSAIDs generan cambios bioquímicos y metabólicos reversibles, tales como flujo sanguíneo coclear reducido o actividad enzimática reducida en la cóclea, en lugar de anomalías morfológicas. El mecanismo de la terapéutica del cáncer basada en platino, tal como cisplatino, está mediado por la producción de radicales libres que dañan a la estría vascular y causan la muerte de las células ciliadas externas comenzando en el giro basal de la cóclea. Las especies de radicales libres son producidas selectivamente por las oxidasas de NADPH. La familia NOX de oxidasas de NADPH incluye, pero sin limitación, NOX1, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1 y DUOX2. Las oxidasas de NADPH se expresan en el oído y los tejidos circundantes, sin embargo, NOX3 es el más altamente expresado. Es importante destacar que NOX3 produce especies de radicales libres en las células ciliadas internas después de la exposición al cisplatino. Los radicales libres generados por este mecanismo conducen a la muerte celular apoptótica mediada por mitocondrias y mediada por caspasas de las células ciliadas internas, y, en última instancia, pérdida auditiva permanente.

En los métodos para detectar o controlar la ototoxicidad de la presente invención, varios parámetros asociados con la audición del paciente y los sistemas vestibulares pueden evaluarse por métodos bien conocidos en la técnica para establecer los valores de referencia del pretratamiento y monitorear los cambios posteriores. Dichos métodos incluyen: evaluación audiológica básica, prueba de audición conductual, posturografía, pruebas de rotación, cuestionarios de equilibrio, prueba de Romberg, medición de agudeza visual con movimiento de cabeza, prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico (ABR), electrocardiograma (ENG), audiometría de alta frecuencia (HFA), y medición de emisiones otoacústicas (OAE).

La definición y los criterios de ototoxicidad han sido establecidos por la American Speech-Language-Hearing Association (ASHA), el National Cancer Institute (NCI), los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE), los grados de ototoxicidad, y los grados de pérdida auditiva de Brock. ASHA define la ototoxicidad como: (a) reducción de 20db o mayor en el umbral de tono puro en una frecuencia, (b) reducido en 10db o mayor en dos frecuencias adyacentes, o (c) pérdida de respuesta en tres frecuencias de prueba consecutivas en las que se

obtuvieron respuestas anteriormente, cuando se usa OAE o ABR. Los cambios siempre se calculan con respecto a las medidas de referencia y deben confirmarse mediante pruebas repetidas, de manera general, dentro de las 24 horas. Los grados de ototoxicidad CTCAE del NCI para niños (con pautas para adultos entre paréntesis) son los siguientes: Grado 1: cambio de umbral o pérdida de 15-25 dB con respecto a la referencia, promediado en dos o más frecuencias de prueba contiguas en al menos un oído (igual para adultos); Grado 2: cambio de umbral o pérdida de >25-90 dB, promediado en dos frecuencias de prueba contiguas en al menos un oído (igual para adultos); Grado 3: pérdida auditiva suficiente para indicar intervención terapéutica, incluyendo audífonos (por ejemplo, >20 dB HL bilateral en las frecuencias del habla; > 30dB HL unilateral; y que requiere servicios adicionales relacionados con lenguaje del habla (adultos: >25-90 dB, promediado en tres frecuencias de prueba contiguas en al menos un oído); Grado 4: indicación para implante coclear y se requieren servicios adicionales relacionados con el lenguaje del habla (adultos: >90 dB HL de pérdida auditiva bilateral profunda). Para los niños sin evaluación de referencia, se supone que los umbrales de referencia son <5 dB HL. Los grados de pérdida auditiva de Brock, que se diseñan originalmente para niños que reciben terapias basadas en platino, son: Grado 0: umbrales de audición <40 dB en todas las frecuencias; Grado 1: umbrales de 40 dB o mayores que 8000 Hz; Grado 2: umbrales de 40 dB o mayores que 4000-8000 Hz; Grado 3: umbrales de 40 dB o mayores que 2000-8000 Hz; Grado 4: umbrales a 40 dB o mayores que 1000-8000 Hz.

Para la detección temprana del daño ototóxico, tal como el causado por la terapia basada en platino, se prefiere la prueba de alta frecuencia mayor que 6 kHz. La pérdida del rango de alta frecuencia (8.000-20.000 Hz) como resultado de ototoxicidad se considera cada vez más importante. En la actualidad, la audiometría de tono puro (hasta 10 Hz), la audiometría de alta frecuencia extendida (hasta 16 kHz), y las emisiones de productos de distorsión (hasta 8 kHz) que se realizan con equipos audiológicos convencionales proporcionan información sobre la función auditiva por encima de 6 kHz. De este modo, la audiometría de alta frecuencia extendida es particularmente útil como método de alta calidad para monitorear y diagnosticar signos tempranos y asintomáticos de ototoxicidad.

Los signos de ototoxicidad pueden incluir, pero sin limitación, reducción del rango de alta frecuencia. Por ejemplo, el rango de alta frecuencia de un paciente que padece ototoxicidad puede presentar un 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100% de reducción del rango de alta frecuencia en comparación con una persona que no padece ototoxicidad, o en comparación con el mismo paciente en un punto de tiempo anterior. El rango de alta frecuencia es, por ejemplo, mayor que 6 kHz, o entre aproximadamente 8 y 20 kHz.

Según se usa en la presente, el término "ototoxicidad" incluye todas las clasificaciones de ototoxicidad que se conocen en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, cualquier cambio perjudicial o patológico en la estructura o función del oído externo, medio o interno causado por administración o exposición a fármacos o toxinas.

Según se usa en la presente, un "sujeto que así lo necesita" es un sujeto que tiene ototoxicidad, o un sujeto que tiene un riesgo aumentado de desarrollar ototoxicidad en relación con la población en general. Preferiblemente, un sujeto que así lo necesita ha sido tratado con una o más toxinas o agentes ototóxicos. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo, un humano, primate, pájaro, ratón, rata, ave, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. Preferiblemente, el mamífero es un humano.

Según se usa en la presente, "compuesto candidato" se refiere a un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

Según se usa en la presente, "monoterapia" se refiere a la administración de un único compuesto activo o terapéutico a un sujeto que así lo necesita. Preferiblemente, la monoterapia involucrará la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo. Por ejemplo, la monoterapia de ototoxicidad con uno de los compuestos de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto con necesidad de tratamiento de ototoxicidad. La monoterapia puede contrastarse con la terapia de combinación, en la cual se administra una combinación de múltiples compuestos activos, preferiblemente con cada componente de la combinación presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. En un aspecto, la monoterapia con un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, es más efectiva que la terapia de combinación para inducir un efecto biológico conveniente.

Según se usa en la presente, "que trata" o "tratar" describe el manejo y cuidado de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, condición o trastorno, o para eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se puede usar además para impedir una enfermedad, condición o trastorno. El término "que impide" o "impedir" según se usa en la presente incluye impedir el inicio de una progresión de la enfermedad clínicamente evidente por completo o prevenir o demorar la aparición de una etapa preclínica evidente de una enfermedad en individuos en riesgo. Esto incluye el tratamiento profiláctico de aquellos en riesgo de desarrollar una enfermedad.

Según se usa en la presente, el término "aliviar" o "mejorar" se dirige a describir un proceso mediante el cual la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno se reduce. Es importante destacar que un signo o síntoma se puede

aliviar sin ser eliminado. En una realización preferida, la administración de composiciones farmacéuticas de la invención conduce a la eliminación de un signo o síntoma, sin embargo, no se requiere eliminación. Se espera que las dosis terapéuticamente efectivas reduzcan la gravedad de un signo o síntoma.

5 Según se usa en la presente, el término "síntoma" se define como una indicación de enfermedad, afección, lesión o que algo no se encuentra bien en el cuerpo. Los síntomas se sienten o notan por parte del individuo que experimenta el síntoma, pero pueden no detectarse fácilmente por parte de otros. Otros se definen como no profesionales de la salud.

10 Según se usa en la presente, el término "signo" se define, además, como una indicación de que algo no se encuentra bien en el cuerpo. Pero los signos se definen como aquello que puede ser observado por parte de un médico, una enfermera u otro profesional de la salud.

15 Según se usa en la presente, "terapia de combinación" o "terapia conjunta" incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico que se pretende que proporcione el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero sin limitación, acción farmacocinética o farmacodinámica conjunta que resulta de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo, de manera general, durante un período de tiempo definido (normalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). Puede pretenderse que, aunque de manera general no se hace, la "terapia de combinación" abarque la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que dan como resultado, de manera incidental y arbitraria, las combinaciones de la presente invención.

Se pretende que la "terapia de combinación" abarque la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede lograr, por ejemplo, administrando al sujeto una sola cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede realizarse por cualquier vía apropiada incluyendo, pero sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de los tejidos de las membranas mucosas. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. De manera alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral, o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

40 "Terapia de combinación" abarca, además, la administración de los agentes terapéuticos según se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o fisioterapia). Cuando la terapia combinada comprende de manera adicional un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico puede realizarse en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se logra todavía cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez por días o incluso semanas.

50 Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse en combinación con un segundo agente terapéutico activo. Los segundos agentes terapéuticos activos incluyen, pero sin limitación, inhibidores anti-TNF (por ejemplo, infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab), inhibidores JNK (por ejemplo, SP600125), antagonistas de TRPV1 (por ejemplo, capsazapina, AMG 9810, A784168), antagonistas de AMPA (por ejemplo, NBQX, PNQX, YM-90K y ZK200775), antioxidantes (por ejemplo, vitaminas A, C y E), antihistamínicos (por ejemplo, meclozina, dimenhidrinato y trimetobenzamida), antieméticos (por ejemplo, betahistina, diazepam y raíz de jengibre), lipoflavonoides, glutatión (GSH) o precursor de glutatión (por ejemplo, metionina, N-acetil-DL-metionina, glutatión etiléster, éster dietílico de glutatión y éster monoetilico de glutatión), imitadores de glutatión peroxidasa (por ejemplo, 2-fenil-1,2-benzoisoselenazol-3(2H)-ona (ebselen), 6A,6B-ácido diselenínico-6A',6B'-selenio enlazado .beta.-ciclodextrina (6-diSeCD) y 2,2'-diselenobis-Beta-ciclodextrina (2-diSeCD)), N-acetilcisteína (NAC), resveratrol, tiosulfato de sodio, alopurinol, R-fenilisopropiladenosina, alfa-tocoferólico, salicilatos (por ejemplo, ácido salicílico y sales de ácido alicíclico), sales de zinc (por ejemplo, alicilato de zinc), neutralizadores de radicales peroxilo o hidroxilo, inhibidores de la calpaina, vasodilatadores, agonistas o antagonistas del receptor NMDA, prostaglandinas, agonistas del receptor prostanoide, inhibidores de la proteína tirosina quinasa (por ejemplo, inhibidores de la familia Src de PTK; inhibidores de la tirosina quinasa no receptora; e inhibidores de PTK no peptídicos), sildenafil (por ejemplo, citrato de sildenafil), factores neurotróficos (por ejemplo, factor neurotrófico de neuriturina y factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (GDNF)), derivados de aminoácidos (por ejemplo, SPM927 o (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida),

derivados de carbamazepina, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, amitriptilina y nortriptilina), inhibidores de la acetilcolinesterasa (por ejemplo, donepezilo y neostigmina), agonistas de receptores (por ejemplo, ésteres de acetilcolina y alcaloides colinomiméticos), agonistas de los receptores de opioides (por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, demorfina, espiradolina y metadona), antagonistas de los receptores de opioides (por ejemplo, buprenorfina, butorfanol (Stadol) y nalbufina (Nubaine)), corticosteroides, diuréticos, ARN interferente (ARNi) usando pequeñas moléculas de ácido nucleico para modular la expresión de genes que codifican proteínas involucradas con la sordera (por ejemplo, reducción de la expresión de proteína beta 2 de unión gap) y derivados o combinaciones de estos.

Segundos agentes terapéuticos activos adicionales que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, dispositivos de mejora auditiva (por ejemplo, audífonos, dispositivos de audición implantados, dispositivos de alerta y escucha asistida), dispositivos de supresión de ruido (por ejemplo, máquinas de "ruido blanco", máquinas de enmascaramiento y dispositivos de restricción de tinnitus), terapia de oxígeno hiperbárico, tratamiento de pulso de presión, procedimientos quirúrgicos, retiro de la acumulación de cera, rehabilitación vestibular, reposicionamiento de los canales, psicoterapia, terapia cognitiva, reposo en cama, medicina alternativa (por ejemplo, acupresión, acupuntura y meditación) y cambios en la dieta y el comportamiento.

Un experto en la técnica puede consultar textos de referencia generales para descripciones detalladas de técnicas que se conocen y que se analizan en la presente o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley e Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3ra. edición), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Coligan y col., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18va. edición (1990). Estos textos pueden tomarse como referencia además, por supuesto, al hacer o usar un aspecto de la invención.

4. Composiciones farmacéuticas

La presente descripción proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmulas I – IV en combinación con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento, mejora, o prevención de la ototoxicidad.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos de la presente invención en una forma adecuada para la administración a un sujeto.

Según se usa en la presente, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, vehículos y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, correspondiente con una relación beneficio/riesgo razonable.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, que es, de manera general, seguro, no tóxico y no resulta inconveniente desde el punto de vista biológico o de cualquier otra forma, e incluye un excipiente que es aceptable tanto para uso veterinario como para uso farmacéutico humano. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" según se usa en la memoria y las reivindicaciones incluye ya sea uno o más de uno de dicho excipiente.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para ser compatible con su vía de administración prevista. Se contemplan una variedad de vías, que incluyen, pero sin limitación, oral, intraauricular, pulmonar, rectal, parenteral, intradérmica, transdérmica, tópica, transmucosal, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratimpánica, por inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intracerebroventricular (ICV), intratecal, intranasal y similares.

Las soluciones o suspensiones que se usan para el suministro adecuado pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol, polisorbato, tocoferol polietilenglicol succinato (TPGS) u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como el alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes como ácido etilendiaminotetraacético; reguladores tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases, como el ácido clorhídrico o el hidróxido de sodio. Estas preparaciones pueden incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

Un compuesto o composición farmacéutica de este puede administrarse a un sujeto en muchos de los métodos que se conocen bien y que se usan actualmente para tratamientos de enfermedades del oído. Uno de dichos métodos es la terapia sistémica que consiste en dosificar medicamentos a través de la vía oral, intravenosa o intramuscular con la intención de alterar la función de la estructura afectada del oído. La administración local a las estructuras afectadas del oído se puede lograr a través de tratamientos tópicos en el oído externo o suministro intratimpánico para absorción

5 local en el oído medio o interno. El suministro intratimpánico se puede realizar a través de sistemas de microcatéter, inyección a través de una jeringa, vehículos de hidrogel, inserciones de liberación lenta, tubos equipados con una mecha del tipo Silverstein Microwick y portadores de nanopartículas. Métodos para el suministro directo de un compuesto de la presente invención en el oído interno incluye implantación coclear, bombas osmóticas o un sistema de perfusión recíproca.

10 De manera general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis efectiva dependerá, de manera general, de los factores que se describen anteriormente. De manera general, dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos terapéuticos indicados, oscilarán entre aproximadamente 0,0001 y aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg por día, aún más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 mg por kg por día, e incluso aún más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg por kg por día. Por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 microgramos y 20 microgramos, entre aproximadamente 20 microgramos y 100 microgramos y entre aproximadamente 10 microgramos y 200 microgramos de los compuestos de la invención se administran por 20 gramos de peso del sujeto. De manera general, las dosis intratimpánicas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos terapéuticos indicados variarán de aproximadamente 0,0001 µg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 µg a aproximadamente 5 µg por kg por día, y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,01 µg a aproximadamente 4 µg por kg por día. Aún más preferiblemente, las dosis intratimpánicas son de aproximadamente 0,01 µg a aproximadamente 1,0 µg. Por ejemplo, aproximadamente 0,1 µg se administran en una sola dosis al oído.

25 Si resulta conveniente, la dosis diaria efectiva del compuesto activo se puede administrar como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis que se administran por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, de manera opcional, en formas de dosificación unitarias.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen una "cantidad terapéuticamente efectiva" o una "cantidad profilácticamente efectiva" de uno o más de los compuestos de la invención. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosis y por períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico conveniente, por ejemplo, una reducción o prevención de los efectos asociados con diversos estados o condiciones de enfermedad. Una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto puede variar de acuerdo con los factores como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del compuesto terapéutico para provocar una respuesta conveniente en el individuo. Una cantidad terapéuticamente efectiva es además una en la que cualquiera de los efectos tóxicos o perjudiciales del agente terapéutico se supera por los efectos beneficiosos desde el punto de vista terapéutico. Una "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en dosis y por períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico conveniente. Normalmente, dado que se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa anterior de la enfermedad, la cantidad profilácticamente efectiva será menor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

40 Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima conveniente (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Resulta especialmente ventajoso el formular composiciones parenterales e intratimpánicas en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de dosificación. La forma de unidad de dosificación según se usa en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para los mamíferos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo que se calcula para producir el efecto terapéutico conveniente en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitarias de la invención se dicta y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto y el efecto terapéutico o profiláctico particular a lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de componer dicho compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

55 Un rango de ejemplo no limitante para una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva para administración sistémica de un compuesto de la invención es 0,1-20 mg/kg, más preferiblemente 1-10 mg/kg. Para administración intratimpánica, un rango para una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto de la invención es 0,1-10 mg/ml. Preferiblemente, el volumen de dosificación intratimpánica será 0,5-1,0 ml, con el rango para una dosis única entre 0,05-10 mg. La dosis para la administración intratimpánica y el suministro local en el oído medio o interno pueden ser inferiores a las dosis requeridas para el efecto farmacológico mediante administración sistémica. Se prefieren dosis intratimpánicas más bajas, ya que las dosis más altas requeridas por el suministro sistémico pueden prohibir el mecanismo de acción de otros medicamentos o terapias (a saber, terapia contra el cáncer) que se administran al paciente de manera simultánea. Cabe destacar que los valores de dosificación pueden variar según el tipo y severidad de la condición para aliviar. Debería comprenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específica deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de

dosificación establecidos en la presente son solo de ejemplo y no se dirigen a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada.

5 En aplicaciones terapéuticas, las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas que se usan de acuerdo con la invención varían según el agente, la edad, el peso y el estado clínico del paciente receptor y la experiencia y el juicio del médico o profesional que administra la terapia, entre otros factores que afectan la dosificación seleccionada. De manera general, la dosis debería ser suficiente para mejorar al menos un síntoma de ototoxicidad (por ejemplo, desaceleración y preferiblemente regresión de pérdida auditiva o desarrollo de tinnitus) y también preferiblemente para
10 causar regresión completa de ototoxicidad. Una cantidad efectiva de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una profilaxis que se puede identificar de manera objetiva o mejora o según se indica por parte del médico u otro observador calificado. Según se usa en la presente, la expresión "manera efectiva de dosificación" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico conveniente en un sujeto o célula.

15 Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente ya sea en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, células ciliadas cocleares, o en modelos animales, de manera general cobayas, ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal puede usarse además para determinar el rango de concentración apropiado y la vía de administración. Dicha información puede usarse luego para determinar dosis y vías útiles para la administración en humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad pueden determinarse mediante
20 procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población) y LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, y se puede expresar como la proporción, LD₅₀/ED₅₀. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que exhiben grandes índices terapéuticos. La dosificación puede variar dentro de este rango lo que depende de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

La dosificación y la administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes de los agentes activos o para mantener el efecto conveniente. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la gravedad del estado de la enfermedad, la salud general del sujeto, la edad, el peso y el sexo del sujeto, la dieta, el tiempo y la frecuencia de
30 administración, las combinaciones de medicamentos, las sensibilidades de reacción y la tolerancia/respuesta a la terapia. Las composiciones farmacéuticas de acción prolongada pueden administrarse cada 3 a 4 días, cada semana, o una vez cada dos semanas, lo que depende de la vida media y la tasa de depuración de la formulación particular.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos activos de la presente invención pueden fabricarse de una manera que se conoce de manera general, por ejemplo, mediante mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, procesos de levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales. Las
35 composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para administración intravenosa o intratimpánica, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina regulada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe fluir en la medida en que exista una fácil
45 jeringabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, poloxámero 407 y similares), ácido hialurónico y mezclas adecuadas de este. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención contra la acción de
50 microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse incluyendo en la composición un agente que demore la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

En una realización, la composición preferida comprende los compuestos de la invención y al menos un excipiente que comprende propiedades termorreversibles. De particular interés son los excipientes que son líquidos cuando se encuentran a temperatura ambiente y geles a temperaturas más altas, es decir, temperatura fisiológica, o 37 °C. Con el tiempo, el gel liberará lentamente los compuestos de la presente invención. De esta manera, las composiciones que comprenden los compuestos de la invención pueden inyectarse o administrarse, y una vez que se suministra al
60 paciente, la composición se gelificará y los compuestos de la invención y/u otros ingredientes activos se liberarán de manera lenta o se liberarán de manera sostenida en el paciente durante horas, días, semanas o meses. Ejemplos de excipientes termorreversibles incluyen, pero sin limitación, poloxámero 407.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes que se enumeran anteriormente, según se requiera, continuando con esterilización filtrada. De manera general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos a partir de los que se enumeran anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado por vacío y liofilización que rinden un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional conveniente de una solución previamente estéril por filtración de estos.

Las composiciones orales incluyen, de manera general, un diluyente inerte o un vehículo comestible farmacéuticamente aceptable. Estos pueden contenerse en cápsulas de gelatina o comprimirse en tabletas. A los efectos de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, pastillas o cápsulas. Composiciones orales pueden prepararse además usando un vehículo fluido para su uso como un enjuague bucal, en las que se aplica el compuesto en el vehículo fluido oralmente y se agita y se expectora o se traga. Agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición. Las tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

Para la administración por inhalación, los compuestos se suministran en la forma de un aerosol a partir de un recipiente o dispensador a presión, que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Para administración transmucosal o transdérmica, se usan penetrantes apropiados para la barrera a ser permeada en la formulación. Dichos penetrantes se conocen en la técnica de manera general, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal se puede lograr mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas según se conoce en la técnica de manera general.

Los compuestos activos pueden prepararse con vehículos farmacéuticamente aceptables que protegerán el compuesto con respecto a la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden usar polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones serán evidente para aquellos expertos en la técnica. Los materiales pueden obtenerse, además, comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (incluidos liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales con respecto a antígenos virales) pueden usarse también como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos que se conocen por los expertos en la técnica, por ejemplo, según se describe en la patente de EE.UU. nro. 4,522,811.

En una realización, la composición farmacéutica se encuentra a granel o en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, por ejemplo, una solución, una cápsula, una bolsa IV, una tableta, una sola bomba única en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto divulgado o sal, hidrato, solvato o isómero de este) en una dosis unitaria de composición es una cantidad efectiva y varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones de rutina en la dosificación lo que depende de la edad y el estado del paciente. La dosificación dependerá además de la vía de administración. Se contemplan una variedad de vías, que incluyen, pero sin limitación, oral, intraauricular, pulmonar, rectal, parenteral, intradérmica, transdérmica, tópica, transmucosal, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratimpánica, inhalatoria, bucal, sublingual, intrapleural, intracerebroventricular (ICV), intratecal, intranasal y similares.

Resulta especialmente ventajoso formular composiciones orales, parenterales o intratimpánicas en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma de dosificación unitaria según se usa en la presente se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo que se calcula para producir el efecto terapéutico conveniente en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. La especificación para las formas de dosificación unitaria de la invención se dictan por y dependen directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular a lograr.

Formas de dosificación para la administración tópica, transdérmica o intratimpánica de un compuesto de esta invención incluyen gotas para los oídos, polvos, aerosoles, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e

inhalantes. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquiera de los conservantes, reguladores o propulsores requeridos.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.

Los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de manera adicional. Todas estas formas se contemplan además dentro del alcance de la invención reivindicada.

10 Según se usa en la presente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos de la presente invención en las que el compuesto original se modifica mediante la producción de sales de ácido o base de este. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, álcalis o sales orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original que se forma, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero sin limitación, aquellas derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos que se seleccionan a partir de ácidos 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, benenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, Laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicíclico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico y los aminoácidos que ocurren más comúnmente, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobenenosulfónico, ácido 2-naftaleno sulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo- [2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico y similares. La presente invención abarca además sales que se forman cuando un protón ácido que se presenta en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

35 Debería comprenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) según se definen en la presente, de la misma sal.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse además como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo funcional de ácido carboxílico en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, un metilo, etilo u otro éster. Además, un grupo alcohol en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, un acetato, propionato u otro éster.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden prepararse además como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan de manera indistinta en la presente y se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco original activo *in vivo*. Dado que los profármacos se conocen por mejorar numerosas cualidades convenientes de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden suministrarse en forma de profármaco. De este modo, se pretende que la presente invención incluya los profármacos de los compuestos actualmente reivindicados, los métodos de suministro de estos y las composiciones que los contienen. Se pretende que "profármacos" incluya cualquiera de los vehículos que se unen de manera covalente que liberan un fármaco original activo de la presente invención *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto. Los profármacos en la presente invención se preparan mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto de manera tal que las modificaciones se aferran, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo se une con cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxilo libre o carbonilo libre, respectivamente.

60 Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, ésteres (por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo), bases de N-Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de grupos funcionales cetona y aldehído en compuestos de la invención, y similares, véase Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

65

Los compuestos, o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de estos, se administran oralmente, nasalmente, transdérmicamente, pulmonarmente, inhalatoriamente, bucalmente, sublingualmente, intraauralmente, intracocularmente, intratimpánicamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intravenosamente, rectalmente, intrapleuramente, intratecalmente y parenteralmente. En una realización, el compuesto se administra oralmente. En otra realización, el compuesto es administrado por administración tópica al oído interno, medio o externo. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de determinadas vías de administración.

El régimen de dosificación que usa los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y la condición médica del paciente; la severidad de la condición a tratarse; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal de este que se emplea. Un médico o veterinario de capacidad ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del medicamento requerido para impedir, contrarrestar o detener el progreso de la condición.

Las técnicas para formulación y administración de los compuestos divulgados de la invención se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19va. edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos que se describen en la presente, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos se presentarán en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación conveniente en el rango que se describe en la presente.

Todos los porcentajes y proporciones que se usan en la presente, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la puesta en práctica de la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. En base a la presente descripción, el experto en la técnica puede identificar y emplear otros componentes y metodologías útiles para la puesta en práctica de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: el tratamiento con NPD1 aumenta la viabilidad celular

En los ejemplos que se describen en la presente, las células UB/OC-1, o células del órgano de Corti inmortalizadas que derivan del ratón se usaron para examinar la actividad de NPD1 en el contexto del daño ototóxico. El tratamiento con cisplatino, un quimioterapéutico basado en platino, recapituló daño de ototoxicidad en este modelo. Las células UB/OC-1 se cultivaron en RPMI-1640 que se complementó con suero Fetalclone-II al 10% (Hyclone laboratories, Inc., Logan, UT, EE.UU.), penicilina-estreptomycin y normocina (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.). Los cultivos se mantuvieron a 33 °C en una incubadora con CO₂ al 10%.

Se analizó la capacidad de NPD1, o compuesto 1 en la Tabla 1, para aumentar la viabilidad celular en células UB /OC-1 en presencia o ausencia de daños. En resumen, se sembraron 3.500 células por pozo en una placa de 96 pozos. Después de 24 horas, las células se trataron con un aumento variable de NPD1 (1 pm, 10 pm, 100 pm, 1 nm, 10 nm y 100 nm) solo o con cisplatino (20 μm) durante 24 horas. El tratamiento con NPD1 de concentraciones de 1-100 nm se probó en 3 experimentos independientes.

Se realizó un ensayo de proliferación celular usando el kit de ensayo de proliferación celular CellTiter 96® AQueous One Solution (Promega, Madison, WI), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de 24 horas, 20 μl de reactivo de CellTiter 96 AQueous se añadieron en cada pozo en 100 μl de volumen total de medio. Las células se incubaron durante 3 a 4 horas, y se registró la absorbancia a 490 nm usando un lector de placa ELISA. La absorbancia es directamente proporcional al número de células vivas y se expresa como un porcentaje con respecto a las células tratadas con vehículo.

Según se muestra en la Figura 1, el tratamiento de las células con cisplatino dio como resultado una viabilidad celular reducida o proliferación de células reducida. Sin embargo, el tratamiento con NPD1 en células dañadas por cisplatino aumentó la viabilidad celular. El tratamiento con NPD1 en células dañadas con cisplatino para todas las concentraciones evaluadas dio como resultado más del 80% de viabilidad celular. Es importante destacar que el tratamiento con NPD1 1 nM-100 nm da como resultado más del 95% de viabilidad. El aumento en la viabilidad celular fue estadísticamente significativo para todas las concentraciones de NPD1 evaluadas (que se designaron con ** en la Figura 1) con respecto a las células dañadas por cisplatino. De manera adicional, estos resultados demostraron también la alta potencia de NPD1, ya que el tratamiento con NPD1 1 nm produce un aumento similar en la viabilidad celular en comparación con el tratamiento con 100 nm.

Ejemplo 2: el tratamiento con NPD1 aumenta la supervivencia celular

La supervivencia celular después del tratamiento con NPD1 se analizó además en células UB/OC-1 en presencia o ausencia de daño. De manera específica, la muerte celular por apoptosis se determinó usando el kit de detección de apoptosis FITC-AnnexinV (BD Pharmingen, San Diego, CA, EE.UU.) y se cuantificó por citometría de flujo. En resumen, 3.500 células UB/OC-1 por pozo se sembraron en placa de 96 pozos. Después de 24 horas, las células se trataron con concentraciones variables de NPD1 (1 nm, 10 nm y 100 nm) y 30 minutos después se continuó con cisplatino (20 μ m) durante 24 h. Al final del tiempo de tratamiento, las células UB/OC-1 se lavaron una vez con solución salina regulada con fosfato (PBS) y se cosecharon en una solución de tripsina/EDTA al 0,5% a 37 °C, se centrifugaron a 220 x g durante 5 minutos y se resuspendieron inmediatamente luego en el regulador fisiológico provisto en el kit. Las células (1x10⁵ células/500 μ l) se mantuvieron luego en la oscuridad durante 15 minutos a temperatura ambiente con 5 μ l de yoduro de propidio y anexina V conjugada con FITC, después de lo cual las muestras se analizaron inmediatamente por el citómetro de flujo BD Biosciences FACSCalibur (San José, CA). Los resultados se cuantificaron usando el software CellQuest (BD Biosciences, San Jose, CA). Los datos se expresan como porcentaje viable (células no apoptóticas) con el número de células sembradas en cada pozo que se usó como 100%.

Se realizaron tres experimentos independientes. Los resultados que muestran el porcentaje de viabilidad celular (o supervivencia) se muestra en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Resultados de apoptosis a partir del análisis de citometría de flujo

Datos de flujo 9/9/13	Conjunto I	Conjunto II	Conjunto III	Prom.	Tprueba	Desv. Est.	SEM
	Viabilidad celular	Viabilidad celular	Viabilidad celular				
Control-1	91,78	80	96,4	90,69		6,17	2,52
Control-2	94,28	87	94,7				
Cp 20 μ m-1	76	64	52,4				
Cp 20 μ m-2	46	59	61,8	59,87	0,0080	10,29	4,20
NPD1-1 nm+Cp	85	83	94,9	87,63	0,0063	6,37	3,68
NPD1-10 nm+Cp	84	86	96,5	88,83	0,0059	6,71	3,88
NPD1-100 nm+Cp	90	80	97,6	89,20	0,0023	8,83	5,10
NPD1-1 nm	96	96	98,5	96,83		1,44	0,83
NPD1-10 nm	96	97	97,7	96,90		0,85	0,49
NPD1-100 nm	91	98	99,5	96,17		4,54	2,62

Los datos de la Tabla 2 se representan gráficamente en la Figura 2. El tratamiento con cisplatino causó una reducción de la viabilidad celular a aproximadamente el 60% del número total de células inicialmente sembradas. El tratamiento con NPD1 en células con daño inducido por cisplatino demostró supervivencia celular significativamente aumentada (es decir, más del 96%) en comparación con las células tratadas solo con cisplatino. Estos resultados demuestran que el tratamiento con NPD1 impidió o inhibió la apoptosis de las células.

Ejemplo 3: el tratamiento con NPD1 reduce las especies reactivas de oxígeno (ROS)

Uno de los mecanismos que se cree que subyace en el inicio y la progresión de la ototoxicidad es la generación de radicales de oxígeno dentro del oído interno, que interactúan luego con óxido nítrico para formar el radical peroxinitrito destructivo que estimula directamente la apoptosis. En este ejemplo, se examinó la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) en células inducidas por cisplatino después del tratamiento con NPD1 por inmunotinción.

Las células UB/OC1 se cultivaron en cubreobjetos de vidrio en placas de cultivo de 12 pozos. 24 h después, las células se pretrataron con NPD1 a varias concentraciones (1 nM, 10 nM y 100 nM) durante 30 minutos continuando con tratamiento con cisplatino (2,5 μ m) durante 30 minutos y luego CellROX 5 μ m durante otros 30 minutos. Las células se lavaron luego una vez con solución salina regulada con fosfato (PBS), y se fijaron en paraformaldehído al 4% durante 15 minutos. Los cubreobjetos se montaron luego con DAPI que contenía Vectasheild (Vector Labs,

Burlingame, CA). Las imágenes se registraron usando un microscopio confocal (microscopio confocal LEICA (Buffalo Grove, IL) a 488 nm y 405 nm para DAPI. CellROX es un colorante que impregna las células y es débilmente fluorescente cuando se encuentra en un estado reducido y exhibe fluorescencia fotoestable verde brillante tras la oxidación por especies reactivas de oxígeno (ROS) y unión posterior con ADN. La tinción con DAPI se usó para la visualización de núcleos celulares para indicar la presencia celular.

Según se muestra en las imágenes de inmunofluorescencia de la Figura 3, las células dañadas con cisplatino mostraron tinción de ROS en el citoplasma de la célula. Las células de control sin tratamiento con cisplatino o con células tratadas con NPD1 solamente mostraron muy poca o ausencia de tinción de ROS. La detección de la presencia de ROS (por tinción) se espera incluso en los controles, ya que la actividad metabólica basal de las células produce ROS. El tratamiento con NPD1 a 1 nm y 10 nm en células dañadas por cisplatino mostró tinción de ROS disminuida en comparación con el control, mientras que el tratamiento con NPD1 100 nm en células dañadas por cisplatino mostró niveles tinción de ROS que fueron similares a los niveles detectados en las células de control y que se trataron solamente con NPD1. Estos resultados demuestran que la generación de ROS se inhibe o reduce con el tratamiento con NPD1 en células dañadas, lo que se correlaciona con el efecto de NPD1 sobre la promoción de la supervivencia celular según se describe en el Ejemplo 2. Es importante destacar que el tratamiento con NPD1 no prohíbe cualquier actividad metabólica basal que produce un nivel basal de ROS, lo que demuestra aún más la ventaja de usar NPD1 en comparación con otros compuestos que pueden inhibir la actividad metabólica basal. Otros compuestos que pueden anular por completo toda actividad productora de ROS pueden inhibir además procesos que son críticos para la homeostasis y la función normal de estas células y/o tejidos. Estos resultados demuestran la ventaja en cuanto a que NPD1 inhibe o reduce la producción de ROS aumentada sobre niveles basales, pero no perturba la señalización normal o esencial de la célula.

25 **Ejemplo 4: NPD1 reduce el estrés y la señalización inflamatoria**

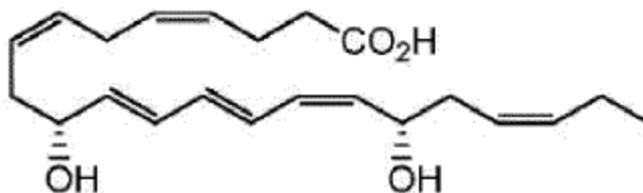
Se conoce que la ototoxicidad inicia el estrés y las vías inflamatorias. Tratamientos que aliviar o mejorar los síntomas de ototoxicidad pueden reducir además el estrés y la señalización inflamatoria. Por lo tanto, el estrés y los marcadores inflamatorios, tales como NOX3, iNOX, TRPV-1 o TNF α se pueden usar también como marcadores de progresión de ototoxicidad.

La detección de estrés y marcadores inflamatorios en células UB/OC-1 se realizó mediante tinción de inmunofluorescencia. Las células UB/OC-1 se colocaron primero en placas de 12 pozos. Después de que las células se adhirieron a la superficie de la placa, se pretrataron con diferentes concentraciones de NPD1 (1 nm, 10 nm y 100 nm) durante 30 minutos continuando con cisplatino (2,5 μ M) durante 24 horas. Después del tratamiento, las células se fijaron con paraformaldehído al 4% (Sigma, St. Louis, MO), continuando con lavado una vez con solución salina regulada con fosfato (PBS). Los cubreobjetos se incubaron luego con solución A - suero de burro al 5% (Jackson Immuno Laboratories, West Grove, PA) y Triton-X al 0,5% (Sigma, St. Louis, MO) en PBS durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se realizó doble inmunotinción para diferentes marcadores NOX3, iNOS, TRPV1 o TNF- α (dilución 1:300) en la solución A toda la noche a 4 °C. Luego se añadió la mezcla de anticuerpos secundarios y se incubó durante 1 h a 37 °C. Después de 3 lavados con PBS y dos lavados con agua destilada fresca, los cubreobjetos se montaron en portaobjetos de vidrio con medio de montaje Vectashield que contiene DAPI (Vector Laboratories, Inc. Burlingame, CA) para tinción nuclear, antes de obtener imágenes bajo un microscopio confocal LEICA (Buffalo Grove, IL).

Las imágenes de inmunofluorescencia que muestran la tinción de TRPV-1 y TNF α se muestran en la Figura 4 y las de la tinción de NOX3 e iNOS se muestran en la Figura 5. Las células se dañaron por el tratamiento con cisplatino solamente, activando el estrés y las vías de inflamación según se indica mediante la tinción de TRPV-1, TNF α , NOX3 e iNOS aumentada. El tratamiento con NPD1 en las células dañadas con cisplatino, particularmente a 10 nm, mostraron una reducción de la expresión de TRPV-1 y TNF α , indicando así una reducción en las vías de señalización inflamatoria y de estrés. De manera similar, el tratamiento con NPD1 en las células dañadas con cisplatino a NPD1 1 nm, 10 nm y 100 nm produjeron además una reducción significativa de la expresión de NOX3 e iNOS. Tomados en conjunto, estos resultados demuestran que NPD1 reduce efectivamente la activación de las vías inflamatorias y de estrés en la respuesta a lesiones ototóxicas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto



- 5
- o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de este para usar en un método de tratamiento de la ototoxicidad.
- 10
2. Un compuesto según se define en la reivindicación 1 o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable de este en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable para el uso de la reivindicación 1.
3. Un compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el tratamiento de la ototoxicidad comprende demorar el inicio o la progresión de la ototoxicidad.
- 15
4. Un compuesto para el uso de la reivindicación 1 en el que el tratamiento de la ototoxicidad comprende aliviar al menos un síntoma o signo de ototoxicidad.
5. Un compuesto para el uso de la reivindicación 4, en el que el síntoma o signo de ototoxicidad se selecciona a partir de: pérdida auditiva, tinnitus, desequilibrio, enfermedad de Ménière, vértigo, cinetosis, náuseas, vómitos, ataxia, laberintitis, oscilopsia, mareos, dificultad para caminar, dificultad en el seguimiento y procesamiento visual y reducción del rango de alta frecuencia.
- 20
6. Un compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el tratamiento de la ototoxicidad comprende prolongar o aumentar la supervivencia del sujeto que padece ototoxicidad.
- 25
7. Un compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el tratamiento de la ototoxicidad comprende reducir la muerte celular o aumentar la supervivencia celular de una célula del sujeto que padece ototoxicidad.
- 30
8. Un compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que la célula es una célula ciliada de la cóclea, una célula del sistema vestibular, una célula de la estría vascular, o una neurona auditiva.
9. Un compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es (4Z,7Z,10R,11E,13E,15Z,17S,19Z)-10,17-dihidroxidocosanoato de sodio.
- 35
10. Un compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto se administra en una dosificación de aproximadamente 0,1 – 1,0 mg por kg por día.
- 40
11. Un compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la vía de administración se selecciona a partir de administración intraaural, intracoclear, intratimpánica y tópica directa al oído externo, medio o interno.
- 45
12. Un compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto se administra intratimpánicamente en una dosificación de aproximadamente 0,01 - 1 mg.

