

**COMPOSICIONES Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON PROFÁRMACOS DE
TIZOXANIDA, UN ANÁLOGO O SAL DE LA MISMA**

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

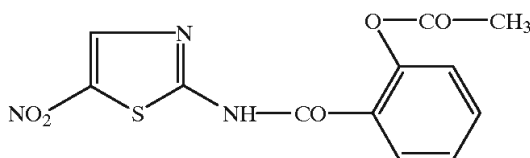
5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de E.U.A. No. de Serie 62/078,384, presentada el 11 de noviembre de 2014, que se incorpora como referencia en la presente.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Nitazoxanida (2-(acetoliloxi)-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida) es un compuesto que tiene la siguiente estructura:

15



Tizoxanida es el metabolito activo circulante de nitazoxanida.

La preparación y usos de nitazoxanida se describen, por ejemplo, en la Patente de E.U.A. No. 3,950,351 a Rossignol.

20

Las composiciones farmacéuticas que contienen nitazoxanida y su metabolito, tizoxanida, se desarrollaron y comercializaron originalmente para tratar infecciones parasitarias intestinales. Sin embargo, nitazoxanida,

tizoxanida y diversos análogos de las mismas han demostrado tener actividad contra diversas infecciones intracelulares por protozoarios, infecciones víricas, que incluyen influenza y hepatitis, y cánceres. Ver Patentes de E.U.A. Nos. 5 8,524,278, 8,124,632, 7,645,783, 7,550,493, 7,285,567, 6,117,894, 6,020,353, 5,968,961, 5,965,590, 5,935,591, y 5,886,013, y Solicitudes de E.U.A. Nos. 12/184760, 12/656704, 12/821571, 12/777383, 13/284242, 13/471948, que se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

10 Además, nitazoxanida, tizoxanida y diversos análogos de las mismas son capaces de estimular una respuesta inmunitaria en sujetos, lo que puede resultar en tratamiento o prevención de una infección intracelular por protozoarios, una infección vírica o un cáncer.

15 Después de la administración oral de nitazoxanida o mezclas de nitazoxanida más tizoxanida en seres humanos, estos compuestos se absorben parcialmente del tracto intestinal, y la nitazoxanida se hidroliza rápidamente para formar tizoxanida en plasma. La tizoxanida es glucurono- 20 conjugado, y el fármaco se elimina en la orina y la bilis como tizoxanida o glucurónido de tizoxanida. La vida media de tizoxanida en plasma es sólo aproximadamente 1.5 hora.

 Dada esta corta vida media, y la biodisponibilidad relativamente baja de nitazoxanida, tizoxanida y diversos

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

10



20

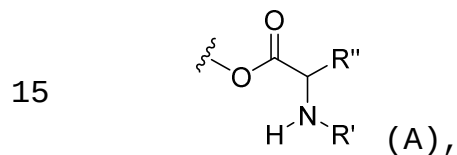
en donde R_1 hasta R_5 son, independientemente, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquino, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquenalqueno, cicloalquenalquino, alcoxilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxialquilo, alcoxialqueno, alcoxialquino, alquenoiloxialquilo, alquenoiloxialqueno, alquenoiloxialquino, alquinoiloxialquilo, alquenoiloxialqueno, alquenoiloxialquino, cicloalcoxilo, cicloalquilalcoxilo, cicloalquilalquenoilo, cicloalquilalquinoilo, cicloalquenoilo.

cicloalquenilalcoxi, cicloalquenilalqueniloxi,
 cicloalquenilalquiniloxi, alcoxialquilamino, hidroxialquilo,
 acilo, aciloxi, aroiloxi, arilalcanoiloxi, arilalquenoiloxi,
 heteroaroiloxi, heteroarilalcanoiloxi,
 5 heteroarilalquenoiloxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo,
 arilalcoxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo,
 heteroarilalcoxycarbonilo, alcoxycarboniloxi, carbamoilo,
 carbamoiloxi, alquilamino, dialquilamino, alquilaminoalquilo,
 amido, alquilamido, dialquilamido, haloalquilo,
 10 perhaloalquilo, perhaloalcoxi, alquiltio, alquiltioalquilo,
 alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquenilsulfonilo,
 alquinilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo,
 cicloalquilalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo,
 cicloalquilalquilsulfonilalquilo, arilsulfonilo,
 15 arilalquilsulfonilo, arilalquenilsulfonilo,
 heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo,
 heteroarilalquenilsulfonilo, alquilsulfonamido, N,N'-
 dialquilsulfonamido, sulfonamidoalquilo, sulfonamidoarilo,
 sulfonamidoarilalquilo, sulfonamidoarilalquenilo, arilo,
 20 arilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, ariltio, arilalquiltio,
 arilamino, arilalquilamino, arilalquenilo, arilalquinilo,
 heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,
 heteroarilalquinilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi,
 heteroarilamino, heteroarilalquilamino, heteroariltio,

heteroarilalquiltio, heteroarilalquilamino,
 heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalcoxi,
 y heterocicloalqueniloxi, cualquiera de los cuales puede
 estar opcionalmente sustituido,

5 y donde cada uno de R_1 hasta R_5 comprende 1 hasta 60
 átomos;

siempre que al menos uno de R_1 hasta R_5 es un aminoácido
 está seleccionado del grupo que consiste de alanina,
 arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina,
 10 ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina,
 lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina,
 triptofano, tirosina, y valina, o una porción representada
 por la Fórmula A:



en donde R' está seleccionado del grupo que consiste de
 hidrógeno, alquilo, y un grupo protector de nitrógeno;

R'' está seleccionado del grupo que consiste de alquilo,
 alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo,
 20 cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, cicloalquenilo,
 cicloalquenilalquilo, cicloalquenilalquenilo,
 cicloalquenilalquinilo;

uno de R_6 y R_9 está seleccionado del grupo que consiste

de NO₂, F, Cl, Br, -SO₂-alquilo(C₁-C₁₀), -SO-alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, S(O)_mC(R₇R₈)_nCF₃, y C(R₇R₈)_nCF₃; y el otro de R₆ y R₉ que no está seleccionado del grupo, es hidrógeno;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

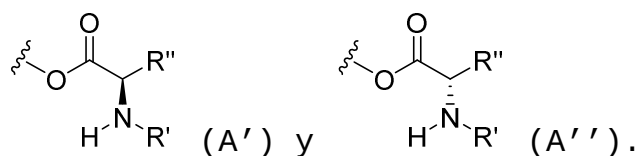
En otra modalidad, R₆ está seleccionado del grupo que consiste de NO₂, F, Cl, Br, -SO₂-alquilo(C₁-C₁₀), -SO-alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, S(O)_mC(R₇R₈)_nCF₃, y C(R₇R₈)_nCF₃, y R₉ es
 10 hidrógeno, o en donde R₉ está seleccionado del grupo que consiste de NO₂, F, Cl, Br, -SO₂-alquilo(C₁-C₁₀), -SO-alquilo(C₁-C₁₀), haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi, perhaloalcoxi, S(O)_mC(R₇R₈)_nCF₃, y C(R₇R₈)_nCF₃, y R₆ es hidrógeno. En otra modalidad, R₆ está seleccionado del grupo
 15 que consiste de NO₂, F, Cl, Br, -SO₂-alquilo(C₁-C₁₀), y -SO-alquilo(C₁-C₁₀)-, y R₉ es hidrógeno, o en donde R₉ está seleccionado del grupo que consiste de NO₂, F, Cl, Br, -SO₂-alquilo(C₁-C₁₀)-, y -SO-alquilo(C₁-C₁₀)-, y R₆ es hidrógeno. En otra modalidad, R₆ está seleccionado del grupo
 20 que consiste de NO₂ y Cl, y R₉ es hidrógeno, o en donde R₉ está seleccionado del grupo que consiste de NO₂ y Cl, y R₆ es hidrógeno. En otra modalidad, R₉ es hidrógeno. En otra modalidad, R₆ es hidrógeno.

En otra modalidad, R' está seleccionado del grupo que

consiste de hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno, y R'' es una porción alquilo(C_1-C_{10})- de cadena recta, cadena ramificada, o cíclica no saturada.

En otra modalidad, R'' es una porción alquilo(C_1-C_5)- de
 5 cadena recta o cadena ramificada. En otra modalidad, R'' es una porción alquilo(C_1-C_4)-. En otra modalidad, R'' es una porción alquilo C_{3-4} -, o una porción t-Bu. En otra modalidad, R' es hidrógeno.

En otra modalidad, la Fórmula A es una porción
 10 seleccionada de



En otra modalidad, uno de R_1 hasta R_3 es una porción
 15 representada por la Fórmula A, y el resto de R_1 hasta R_5 son hidrógeno.

En otra modalidad, R_1 es una porción representada por la
 Fórmula A, y R_2 hasta R_5 son hidrógeno.

En otra modalidad, R_2 es una porción representada por la
 20 Fórmula A, y R_1 y R_3 hasta R_5 son hidrógeno.

En otra modalidad, R_3 es una porción representada por la
 Fórmula A, y R_1 , R_2 , R_4 y R_5 son hidrógeno.

Otra modalidad de la invención se refiere a una
 composición farmacéutica que comprende un compuesto, o sal

farmacéuticamente aceptable de la misma, de cualquiera de las modalidades precedentes, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la composición farmacéutica está en la forma de una forma de dosificación oral sólida.

En otra modalidad, la forma de dosificación oral sólida es un comprimido.

En otra modalidad, la forma de dosificación oral sólida es una cápsula.

Otra modalidad de la invención se refiere a una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades de la composición precedentes, en donde la composición farmacéutica está en la forma de una forma de dosificación oral sólida que comprende:

(a) una primera porción que comprende una primera cantidad de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación de liberación controlada; y

(b) una segunda porción que comprende una segunda cantidad de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación de liberación inmediata.

Otra modalidad de la invención se refiere a una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades de

la composición precedentes, en donde la composición farmacéutica está en la forma de una forma de dosificación oral sólida que comprende una cantidad de un compuesto de cualquiera de las modalidades precedentes o una sal
5 farmacéuticamente aceptable de la misma, en una formulación de liberación controlada.

Una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades de la composición precedentes, en donde la composición farmacéutica comprende uno o más diluyentes,
10 desintegrantes, aglutinantes, agentes de suspensión, deslizantes, lubricantes, o rellenos.

Una composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades de la composición precedentes, en donde, cuando la composición farmacéutica comprende una formulación de
15 liberación controlada.

Una composición farmacéutica de cualquiera de las composiciones precedentes de modo que cuando ingerida oralmente, la composición induce una biodisponibilidad estadísticamente significativa de un derivado del compuesto
20 de cualquiera de las modalidades precedentes o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La composición farmacéutica de las modalidades precedentes, en donde el derivado del compuesto de cualquiera de las modalidades precedentes es un derivado que no incluye

la porción representada por la Fórmula A.

Otra modalidad de la invención se refiere a un método para tratar una infección intracelular por protozoarios, una infección vírica o un cáncer, que comprende administrar a un
5 paciente que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

En otra modalidad, el compuesto de cualquiera del compuesto modalidades se administra en combinación con al
10 menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de una vacuna, un inmunoestimulante, un inhibidor de neuraminidasa, un análogo de adamantina, y una proteína de fusión de sialidasa recombinante.

En otra modalidad, el método es un método para tratar
15 una infección vírica en un paciente que necesita del mismo.

En otra modalidad, la infección vírica es infección por influenza.

En otra modalidad, la infección vírica es causada por un virus seleccionado de H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2,
20 H9N2, H7N2, H7N3, y H10N7.

En otra modalidad, la infección vírica es Hepatitis B.

En otra modalidad, el método es un método para tratar un cáncer en un paciente que necesita del mismo.

En otra modalidad, el cáncer es leucemia.

En otra modalidad, la leucemia es leucemia de células pilosas o leucemia mieloide crónica.

En otra modalidad, el cáncer es melanoma.

En otra modalidad, el cáncer es linfoma no Hodgkin.

5 En otra modalidad, el cáncer es carcinoma de células renales.

En otra modalidad, el compuesto de la composición se administra en combinación con al menos uno de una vacuna, un inmunoestimulante y un fármaco anticancerígeno.

10 En otra modalidad, el compuesto de la composición se administra en combinación con al menos un fármaco anticancerígeno está seleccionado del grupo que consiste de STI571, CGP 74588, 1- β -d-Arabinofuranosilcitosina (Ara-C), doxorubicina, dacarbazina, cisplatino, bleomicina,
15 vincristina, lomustina, vinblastina, carmustina, DTIC, tamoxifeno, sunitinib, sorafenib e interferón- α .

En otra modalidad, el método es un método para tratar una infección intracelular por protozoarios en un paciente que necesita del mismo.

20 Un método para incrementar la biodisponibilidad de un compuesto de tiazolida que comprende administrar un compuesto, o sal de la misma, de cualquiera de modalidades del compuesto precedente, a un mamífero, en donde la biodisponibilidad se incrementa en relación a la

administración de nitazoxanida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Introducción

5 Antes de describir en mayor detalle la presente invención, se debe entender que esta invención no se limita a modalidades particulares descritas, como tal puede, por supuesto, variar. También se debe entender que la terminología usada en la presente es para el propósito de describir modalidades
10 particulares únicamente, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención se limitará únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, al décimo de la unidad
15 del límite inferior a menos que el contexto claramente lo dicte de otra manera, entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro estado o valor intermedio en ese intervalo establecido, se abarca dentro de la invención. Los límites superior e inferior de estos intervalos más
20 pequeños se pueden incluir independientemente en los intervalos más pequeños y también están abarcados dentro de la invención, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo establecido incluye uno o ambos de los límites, los

intervalos que excluyen cualquiera o ambos de aquellos límites incluidos también se incluyen en la invención.

Ciertos intervalos se presentan en la presente con valores numéricos siendo precedido por el término
5 "alrededor". El término "alrededor" es usado en la presente para proporcionar soporte literal para el número exacto que precede, así como un número que está cerca a o aproximadamente el número que el término precede. En determinar si un número está cerca a, o aproximadamente un
10 número recitado específicamente, el número cercano o aproximado no apreciado puede ser un número que, en el contexto en el que se presenta, proporciona el equivalente sustancial del número específicamente recitado.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos
15 técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por uno de experiencia ordinaria en la técnica a la cual esta invención pertenece. Aunque cualquier método y material similares o equivalentes a aquellos descritos en la presente también se
20 pueden usar en la práctica o prueba de la presente invención, métodos y materiales representativos ilustrativos ahora se describen.

Todas las publicaciones y patentes citadas en esta especificación son en la presente incorporadas como

referencia como si cada patente o publicación individual fueran indicadas específicamente e individualmente para incorporarse como referencia y se incorporan en la presente por referencia para divulgar y describir los métodos y/o
5 materiales en relación con la cual se citan las publicaciones. La cita de cualquier publicación es para su divulgación antes de la fecha de presentación y no debe interpretarse como una admisión de que la presente invención y no tiene derecho a preceder tal publicación en virtud de la
10 invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación actual que puede ser necesario confirmar independientemente.

Se observa que, como se usa en la presente y en las
15 reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/una", "uno", y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto claramente lo dicte de otra manera. Además se observa que las reivindicaciones se pueden redactar para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta
20 declaración pretende servir como base antecedente para el uso de tal terminología exclusiva como "solamente", "únicamente" y similares en conexión con el recitado de elementos de reivindicación, o uso de una limitación "negativa".

Como será evidente para aquellos de experiencia en la

técnica tras la lectura de esta descripción, cada una de las modalidades individuales descritas e ilustradas en la presente tiene componentes discretos y rasgos que se pueden separar fácilmente de o combinar con los rasgos de cualquiera de las otras diversas modalidades sin apartarse del alcance o espíritu de la presente invención. Cualquier método recitado se puede llevar a cabo en el orden de los eventos recitados o en cualquier otro orden que es lógicamente posible.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, esto es, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseable o interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la cual está contenida. Cuando el término "farmacéuticamente aceptable" se usa para referirse a un excipiente o portador farmacéutico, está implícito que el portador o excipiente ha cumplido con los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación o que está incluido en la Guía de Ingredientes Inactivos preparada por la administración de E.U.A. y Fármacos.

Por "paciente" se entiende cualquier animal para cuyo tratamiento es deseable. Los pacientes pueden ser mamíferos,

y típicamente, como se usa en la presente, un paciente es un individuo humano.

El término "sal farmacéuticamente aceptable," como se usa en la presente, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles en agua o aceite o dispersables; que son adecuadas para el tratamiento de enfermedades sin toxicidad indebida, irritación, y respuesta alérgica; que son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable; y que son efectivas para su uso pretendido. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o de forma separada al reaccionar el compuesto apropiado en la forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición ácida representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, butirato, alcanfor, canforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfonato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato,

piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfonato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato), y undecanoato. También, los grupos básicos en los compuestos de la presente invención se pueden cuaternizar con cloruros de metilo, etilo, propilo, y butilo, bromuros, y yoduros; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; cloruros de decilo, laurilo, miristilo, y esterilo, bromuros, y yoduros; y bromuros bencilo y fenetilo. Ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tal como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y orgánicos tal como oxálico, maléico, succínico, y cítrico. Las sales también se pueden formar por coordinación de los compuestos con un ion de metal alcalino o alcalinotérreo. Por lo tanto, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio, y calcio de los compuestos de los compuestos de la presente invención y similares.

El término "solvatos" se usa en su sentido más amplio. Por ejemplo, el término solvatos incluye hidratos formados cuando un compuesto de la presente invención contiene una o más moléculas de agua enlazadas.

El término "alquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena

recta o cadena ramificada que contiene desde 1 hasta y que incluye 20, preferiblemente 1 hasta 10, y más preferiblemente 1 hasta 6, átomos de carbono. El término "grupos alquilo" se usa en su sentido más amplio. Grupos alquilo pueden estar
5 opcionalmente sustituidos como se define en la presente. Ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, noilo y similares. Por ejemplo, los grupos alquilo $O(C_1-C_8)$ -
10 comprenden los grupos alquilo $O(C_1-C_8)$ - rectos así como los grupos alquilo $O(C_1-C_8)$ - ramificados. Para otro ejemplo, el término comprende grupos cicloalquilo, como por ejemplo, los grupos alquilo(C_1-C_8) comprenden los grupos cicloalquilo(C_3-C_8).

15 El término "alquenilo" se usa en su sentido más amplio. Por ejemplo, el término alquenilo se refiere a cadenas de hidrocarburo ramificadas, no ramificadas, y cíclicas no saturadas que comprenden un número designado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquenilo (C_2-C_8) abarca cadenas de
20 hidrocarburo rectas, ramificadas, y cíclicas que contienen 2 hasta 8 átomos de carbono que tienen al menos un enlace doble, y el término incluye pero no se limita a sustituyentes tal como etenilo, propenilo, iso-propenilo, butenilo, iso-butenilo, sec-butenilo, tert-butenilo, n-pentenilo, n-

hexenil, y similares, a menos que se indique de otra manera.

El término "alquinilo" se usa en su sentido más amplio. Por ejemplo, el término alquinilo se refiere a cadenas de hidrocarburo ramificadas, no ramificadas, y cíclicas no saturadas que comprenden un número designado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquinilo (C_2-C_8) abarca cadenas de hidrocarburo rectas, ramificadas, y cíclicas que contienen 2 hasta 8 átomos de carbono que tienen al menos un enlace triple, y el término incluye pero no se limita a sustituyentes tal como etinilo, propinilo, butenilo, n-pentinilo y homólogos ramificados, n-hexinilo y homólogos ramificados, y similares, a menos que se indique de otra manera.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo saturado o parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico en donde cada porción cíclica contiene desde 3 hasta 12, preferiblemente tres hasta siete, miembros del anillo del átomo de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillo fusionado benzo que está opcionalmente sustituido como se define en la presente. Ejemplos de tales radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico"

y "tricíclico" como se usa en la presente se pretenden que incluyan ambos sistemas de anillo fusionado, tal como decahidonaftaleno, octahidronaftaleno así como el tipo multicíclico (multicentro) saturado o parcialmente no saturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general por biciclo[2,2,2]octano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor y biciclo[3,2,1]octano.

El término "cicloalquenilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical parcialmente no saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico en donde cada porción cíclica contiene desde 3 hasta 12, preferiblemente cinco hasta ocho, miembros del anillo del átomo de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillo fusionado benzo que está opcionalmente sustituido como se define en la presente. Ejemplos de tales radicales cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, ciclooctadienilo, -1H-indenilo y similares.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido por un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. Ejemplos de tales radicales cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-

ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilbutilo y similares.

El término "cicloalquenilalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo como se definió anteriormente que está sustituido por un radical cicloalqueno como se definió anteriormente. Ejemplos de tales radicales cicloalquenilalquilo incluyen 1-metilciclohex-1-enil-, 4-etilciclohex-1-enil-, 1-butilciclopent-1-enil-, 3-metilciclopent-1-enil- y similares.

El término "éster", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo carbonilo $-(C=O)O-$ que puentea dos porciones ligadas a átomos de carbono. Ejemplos incluyen benzoato de etilo, cinamato de n-butilo, acetato de fenilo y similares.

El término "acilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo enlazado a un alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, heterociclo, o cualquier otra porción donde el átomo enlazado al carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-C(=O)CH_3$. Ejemplos de grupos acilo incluyen grupos alcanilo tal como grupos formilo, acetilo, y propionilo, aroilo tal como benzoilo, y grupos mezclados alquilo-arilo tal como cinamoilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en la

presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi enlazado a la porción molecular precursora hasta un grupo carbonilo. Ejemplos de tales grupos "alcoxicarbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, 5 butoxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

El término "alquilamino", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino enlazado a la porción molecular precursora hasta un grupo alquilo.

El término "alcanoil", como se usa en la presente, se 10 refiere a un grupo alquilo enlazado a la porción molecular precursora hasta un grupo carbonilo. Ejemplos de tales grupos incluyen metilcarbonilo, también conocidos como acetilo; etilcarbonilo, también conocidos como propionilo; y 2-metil-ciclopentilcarbonilo, etc.

15 El término "alquilsulfonilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo enlazado a la porción molecular precursora a un grupo sulfonilo. Ejemplos de grupos alquilsulfinilo incluyen metanosulfonilo, etanosulfonilo, tert-butanossulfonilo, y 20 similares.

El término "alquiltio", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil tioéter ($R-S\cdot$) en donde el término alquilo es como se definió anteriormente. Ejemplos de radicales de alquil tioéter

adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, tert-butiltio, etoxietiltio, metoxipropoxietiltio, etoxipentoxietoxietiltio y similares.

5 El término "alquiltioalquilo" abarca radicales alquiltio enlazados a un radical alquilo. Los radicales alquiltioalquilo incluyen radicales "alquiltioalquilo inferior" que tiene radicales alquilo de uno hasta seis átomos de carbono y un radical alquiltio como se describió
10 anteriormente. Ejemplos de tales radicales incluyen metiltiométilo.

El término "amido", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo amino como se describe abajo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo
15 de un grupo carbonilo o sulfonilo. El término "C-amido" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-C(=O)-NR_2$ con R como se define en la presente. El término "N-amido" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $RC(=O)NH-$, con R como se
20 define en la presente.

El término "amino", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-NRR'$, en donde R y R' son independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, alquénilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo,

alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquenilo, arilalquilo, cicloalquilo, haloalquilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquenilo, y heterocicloalquilo, en donde el

5 arilo, la parte arilo del arilalquenilo, el arilalquilo, el heteroarilo, la parte heteroarilo del heteroarilalquenilo y el heteroarilalquilo, el heterociclo, y la parte heterociclo del heterocicloalquenilo y el heterocicloalquilo se puede

10 sustituir opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, nitro, y oxo.

El término "aminoalquilo", como se usa en la presente,

15 solo o en combinación, se refiere a un grupo amino enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo alquilo. Ejemplos incluyen aminometilo, aminoetilo y aminobutilo. El término "alquilamino" denota grupos amino que han sido sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los

20 grupos "alquilamino" adecuados pueden ser mono- o dialquilados, formando grupos tal como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino y similares.

Los términos "aminocarbonilo" y "carbamoilo", como se

usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo carbonilo sustituido con amino, en donde el grupo amino puede ser un grupo amino primario o secundario que contiene sustituyentes seleccionados de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares.

El término "arilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde tales anillos se pueden enlazar juntos de una manera colgante o se pueden fusionar. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tal como fenilo, naftilo, antraceno, fenantrilo, y bifenilo. Los grupos arilo de la presente invención se pueden sustituir opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos como se define en la presente.

El término "arilalqueno", como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo alqueno.

El término "arilalcoxi", como se usa en la presente, se refiere a un grupo arilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo alcoxi.

El término "arilamino" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo enlazado a la porción precursora a lo largo de un grupo amino, tal como N-

fenilamino, y similares.

El término "ariloxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un átomo de
5 oxígeno.

El término "arilsulfonilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo sulfonilo.

10 El término "ariltio", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un átomo de azufre.

Los términos "carboxi" o "carboxilo", si se usan solos o
15 con otros términos, tal como "carboxialquilo", denota $\text{-CO}_2\text{H}$.

Los términos "benzo" y "benz", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere al radical divalente $\text{C}_6\text{H}_4=$ derivado de benceno. Ejemplos incluyen benzotiofeno y benzimidazol.

20 El término "carbamoiloxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo carbonilo sustituido con amino enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un átomo de oxígeno (por ejemplo $\text{RR}'\text{NC}(=\text{O})\text{O}-$), en donde el grupo amino puede ser un grupo

amino primario o secundario que contiene sustituyentes seleccionados de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares.

El término "carbonato" como se usa en la presente, solo
5 o en combinación, se refiere a un grupo $-O-C(=O)OR$, con R como se define en la presente.

El término "carbonilo", como se usa en la presente, cuando solo incluye formilo $[-C(O)H]$ y en combinación es un grupo $-C(O)-$.

10 El término "carboxi", como se usa en la presente, se refiere a $-C(O)OH$ o el "carboxilato" correspondiente tal como un derivado de sal del ácido carboxílico o derivado de éster. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo $RC(O)O-$, donde R es como se define en la presente. Un grupo "C-carboxi" se
15 refiere a grupos $-C(O)OR$ donde R es como se define en la presente.

El término "ciano", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-CN$.

El término "cicloalquilo", como se usa en la presente,
20 solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo saturado o parcialmente saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico en donde cada porción cíclica contiene desde 3 hasta 12, preferiblemente tres hasta siete, miembros del anillo del átomo de carbono y que puede ser opcionalmente un

sistema de anillo fusionado benzo que está opcionalmente sustituido como se define en la presente. Ejemplos de tales radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico" como se usa en la presente se pretenden que incluyan ambos sistemas de anillo fusionado, tal como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno así como el tipo multicíclico (multicentro) saturado o parcialmente no saturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general por biciclo[2,2,2]octano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor y biciclo[3,2,1]octano.

El término "cicloalquenilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical parcialmente no saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico en donde cada porción cíclica contiene desde 3 hasta 12, preferiblemente cinco hasta ocho, miembros del anillo del átomo de carbono y que puede ser opcionalmente un sistema de anillo fusionado benzo que está opcionalmente sustituido como se define en la presente. Ejemplos de tales radicales cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, ciclooctadienilo, -1H-indenilo y similares.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical

alquilo como se definió anteriormente que está sustituido por un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. Ejemplos de tales radicales cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, 5 ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilbutilo y similares.

El término "cicloalquenilalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical 10 alquilo como se definió anteriormente que está sustituido por un radical cicloalqueno como se definió anteriormente. Ejemplos de tales radicales cicloalquenilalquilo incluyen 1-metilciclohex-1-enil-, 4-etilciclohex-1-enil-, 1-butilciclopent-1-enil-, 3-metilciclopent-1-enil- y similares.

15 El término "éster", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo carbonilo $-(C=O)O-$ que puentea dos porciones ligadas a átomos de carbono. Ejemplos incluyen benzoato de etilo, cinamato de n-butilo, acetato de fenilo y similares.

20 El término "éter", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxígeno que puentea dos porciones ligadas a átomos de carbono.

El término "halo", o "halógeno", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro,

bromo, o yodo.

El término "haloalcoxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un
5 átomo de oxígeno.

El término "haloalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se definió anteriormente en donde uno o más hidrógenos se reemplazan con un halógeno.
10 Específicamente se incluyen radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, para un ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o fluoro dentro del radical. Radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una
15 combinación de diferentes radicales halo. Ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, tricloroetilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo,
20 difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Haloalquilenos" se refiere a un grupo halohidrocarbilo enlazado a dos o más posiciones. Ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares. Ejemplos de tales

radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluorodecilo y similares.

El término "heteroalquilo", como se usa en la presente,
5 solo o en combinación, se refiere a un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada estable, o cíclico, o combinaciones de los mismos, completamente saturado o que contiene desde 1 hasta 3 grados de insaturación, que consiste del número establecido de átomos de carbono y desde uno hasta
10 tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N, y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado. El(los) heteroátomo(s) O, N y S se puede(n) colocar en cualquier posición interior
15 del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$.

El término "heteroarilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un anillo de cinco o seis miembros aromático, donde al menos un átomo está seleccionado
20 del grupo que consiste de N, O, y S, y los átomos de anillo restantes son carbono. Los anillos de cinco miembros tienen dos enlaces dobles, y los anillos de seis miembros tienen tres enlaces dobles. Los grupos heteroarilo se conectan al grupo molecular precursor a lo largo de un átomo de carbono o

nitrógeno sustituible en el anillo. El término "heteroarilo" también incluye sistemas donde un anillo heteroarilo se fusiona a un grupo arilo, como se define en la presente, un grupo heterociclo, como se define en la presente, o un grupo heteroarilo adicional. Los heteroarilos se ejemplifican por benztienilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cinolinilo, furilo, imidazolilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.], tetrazolilo [por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.], indazolilo, indolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.], oxazolilo, isoxazolilo, purinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tienopiridinilo, tienilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.], piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tetrazolilo, triazinilo, y similares. Los grupos heteroarilo de la presente invención se pueden sustituir opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes independientemente seleccionados de los grupos como se define en la presente.

Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, dibenzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, e isoxazolilo.

El término "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo alquilo.

El término "heteroaralquenilo" o "heteroarilalquenilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo alquenilo.

El término "heteroaralcoxi" o "heteroarilalcoxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo alcoxi.

El término "heteroaralquilideno" o "heteroarilalquilideno", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo alquilideno.

El término "heteroariloxi", como se usa en la presente,

solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un átomo de oxígeno.

El término "heteroarilsulfonilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo sulfonilo.

Los términos "heterocicloalquilo" e, intercambiablemente, "heterociclo", como se usa en la presente, solo o en combinación, cada uno se refiere a un radical saturado, parcialmente no saturado, o completamente no saturado monocíclico, bicíclico, o tricíclico heterocíclico que contiene uno o más heteroátomos como miembros en el anillo, en donde cada heteroátomo puede estar independientemente seleccionado del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y en donde existen típicamente 3 hasta 8 miembros en el anillo en cada anillo. Más comúnmente anillos heterocíclicos contienen 5 hasta 6 miembros en el anillo. En algunas modalidades de esta invención anillos heterocíclicos contienen 1 hasta 4 heteroátomos; en otras modalidades, anillos heterocíclicos contienen 1 hasta 2 heteroátomos. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" se pretenden que incluyan sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros en el anillo de nitrógeno terciario, y

sistemas de anillo fusionado benzo y fusionado carbocíclico; adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas donde un anillo heterociclo se fusiona a un grupo arilo, como se define en la presente, o un grupo heterociclo adicional.

5 Los grupos heterociclo de la invención se ejemplifican por aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihi-dropiridinilo, 1,3-
10 dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos a menos que se prohíba específicamente.

15 El término "heterocicloalquenilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo alquenilo.

El término "heterocicloalcoxi", como se usa en la
20 presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclo enlazado al grupo molecular precursor a lo largo de un átomo de oxígeno.

El término "heterocicloalquilalquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un radical

alquilo como se definió anteriormente en el cual al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical heterocicloalquilo como se definió anteriormente, tal como pirrolidinilmetilo, tetrahidrotienilmetilo, piridilmetilo y
5 similares.

El término "heterocicloalquilideno", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo heterociclo enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo alquilideno.

10 El término "hidrazinilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace simple, esto es, -N-N-.

El término "hidroxi", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a -OH.

15 El término "hidroxialquilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene uno hasta alrededor de diez átomos de carbono cualesquiera de uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales hidroxilo. Ejemplos de
20 tales radicales incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxihexilo.

El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxil enlazado a la porción molecular precursora a lo largo de un grupo

alquilo.

El término "inferior", como se usa en la presente en tales términos como "alquilo inferior", solo o en combinación, significa que contiene desde 1 hasta y que
5 incluye 6 átomos de carbono.

El término "opcionalmente sustituido" significa el grupo anterior puede ser sustituido o no sustituido. Cuando se sustituye, los átomos de hidrógeno enlazados a los átomos de carbono, nitrógeno, azufre, u oxígeno se reemplazan por
10 "sustituyentes" que pueden incluir carbonilo (oxo), carboxilo, carboxilato de alquilo inferior, carbonato de alquilo inferior, carbamato de alquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, amido, ciano, hidrazinilo, hidrazinilcarbonilo, alquilhidrazinilo, dialquilhidrazinilo, arilhidrazinilo, heteroarilhidrazinilo, nitro, tiol, ácido
15 sulfónico, sililo trisustituido, urea, acilo, aciloxi, acilamino, aciltio, alquilo inferior, alquilamino inferior, dialquilamino inferior, alquiloxi inferior, alcoxialquilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, alqueno inferior, alquenilamino inferior, dialquenilamino inferior, alqueniloxi inferior, alqueniltio inferior, alquenil sulfonilo inferior, alquinilo inferior, alquinilamino inferior, dialquinilamino inferior, alquiniloxi inferior, alquiniltio inferior, alquinilsulfonilo inferior,

cicloalquilo inferior, cicloalquiloxi inferior,
 cicloalquilamino inferior, cicloalquiltio inferior,
 cicloalquilsulfonilo inferior, cicloalquilalquilo inferior,
 cicloalquilalquiloxi inferior, cicloalquilalquilamino
 5 inferior, cicloalquilalquiltio inferior,
 cicloalquilalquilsulfonilo inferior, arilo, ariloxi,
 arilamino, ariltio, arilsulfonilo, arilalquilo,
 arilalquiloxi, arilalquilamino, arilalquiltio,
 arilalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroariloxi,
 10 heteroarilamino, heteroariltio, heteroarilsulfonilo,
 heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi,
 heteroarilalquilamino, heteroarilalquiltio,
 heteroarilalquilsulfonilo, heterocicloalquilo,
 heterocicloalquiloxi, heterocicloalquilamino,
 15 heterocicloalquiltio, heterocicloalquilsulfonilo, haloalquilo
 inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior,
 perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, haloalcoxi
 inferior, y aciloxi inferior. Dos sustituyentes se pueden
 unir para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de
 20 cuatro, cinco, seis, o siete miembros fusionado que consiste
 de cero hasta tres heteroátomos, por ejemplo formando
 metilenodioxi o etilenodioxi. Un grupo opcionalmente
 sustituido puede estar no sustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$),
 completamente sustituido (por ejemplo, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$),

monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) o sustituido a un nivel en cualquier parte entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$). Cuando los sustituyentes se citan sin calificación en cuanto a

5 sustitución, ambas formas sustituidas y no sustituidas se abarcan. Cuando un sustituyente está calificado como "sustituido", la forma sustituida está específicamente destinada. Todas las porciones arilo, heteroarilo, y heterociclo colgantes pueden estar además opcionalmente

10 sustituidas con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes independientemente seleccionados del grupos enlistado anteriormente.

Los términos "oxi" u "oxa", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-\text{O}-$.

15 El término "oxo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un oxígeno $=\text{O}$ doblemente enlazado.

El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde todos de los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

20 El término "perhaloalquilo" como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos de los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

El término "fosfonato" como se usa en la presente, solo

o en combinación, se refiere al grupo $-P(=O)(OG)(OG1)$, donde G y G1 se eligen de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, etc.

El término "fosfinato" como se usa en la presente, solo
 5 o en combinación, se refiere al grupo $-P(=O)(G)(OG1)$, donde G y G1 se eligen de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, etc.

Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico", y
 "sulfónico", como se usa en la presente, solo o en
 10 combinación, se refiere al grupo $-SO_3H$ y su anión como el ácido sulfónico se usa en formación de sal.

El término "sulfanilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-S$ y $-S-$.

El término "sulfinilo", como se usa en la presente, solo
 15 o en combinación, se refiere a $-S(O)-$.

El término "sulfonilo", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a $-SO_2-$.

El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $RS(=O)_2NH-$ con R como se define en la presente.

20 El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NR_2$, con R como se define en la presente.

Los términos "tia" y "tio", como se usa en la presente, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-S-$ o un éter en donde el oxígeno se reemplaza con azufre. Los derivados

oxidados del grupo tio, esto es sulfinilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

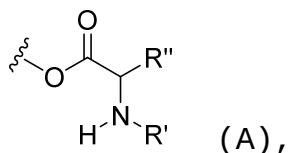
Porción de Profármaco

Los compuestos de la modalidades presentes son profármacos de tizoxanida, un análogo o sal de la misma, por ejemplo, 5 análogos descritos en las Patentes de E.U.A. Nos. 7,645,783, 7,550,493, 7,285,567, 6,117,894, 6,020,353, 5,968,961, 5,965,590, 5,935,591, y 5,886,013 y Solicitudes de E.U.A. Nos. 12/184760, 12/656704, 12/821571, 12/777383, 13/284242, 10 13/471948. En una modalidad, la tizoxanida, análogo o sal de la misma contiene al menos una porción hidroxilo en el anillo de fenilo. El profármaco correspondiente contiene una porción éster que comprende la porción de aminoácido. En una modalidad, el análogo de tizoxanida es idéntico a tizoxanida, 15 excepto que el grupo nitro se reemplaza por Cl.

Los aminoácidos usados en los profármacos de la presente descripción pueden ser por cualquier aminoácido natural o no natural. Por ejemplo, en una modalidad, el aminoácido está seleccionado del grupo que consiste de alanina, arginina, 20 asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptofano, tirosina, y valina. En una modalidad, el aminoácido comprende una cadena lateral hidrofóbica, por

ejemplo, alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, triptofano, tirosina, y valina. En una modalidad, el aminoácido comprende una cadena lateral de alquilo, por ejemplo, alanina, isoleucina, leucina, y valina.

5 En otra modalidad, el aminoácido enlazado a tizoxanida, un análogo o sal de la misma está representado por la siguiente fórmula (A):



10

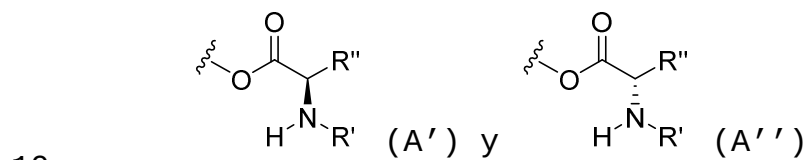
en donde R' está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y un grupo protector de nitrógeno;

R'' está seleccionado del grupo que consiste de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno, cicloalquilalquino, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, cicloalquenalqueno, cicloalquenalquino. 15

En una modalidad, R' está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y un grupo protector de nitrógeno, y R'' es una porción de alquilo(C₁-C₁₀) de cadena recta, cadena 20 ramificada, o cíclica no saturada. En otra modalidad, R'' es una porción de alquilo(C₁-C₅) de cadena recta o cadena ramificada o R'' es una porción de alquilo(C₁-C₃) o R'' es una porción de alquilo C₃. En algunas modalidades, R' es

hidrógeno.

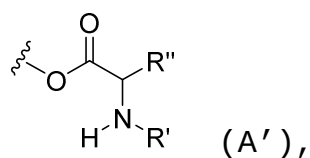
La porción de aminoácido puede ser racémica o puede ser ópticamente activa. En algunas modalidades, la porción de aminoácido tiene un exceso enantiomérico de al menos 50, 60, 5 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.9% o mayor. En una modalidad, en donde la Fórmula A es una porción seleccionada de



en donde R' y R'' puede ser cualquiera de los valores previamente definidos.

En otras modalidades, el aminoácido enlazado a tizoxanida, un análogo o sal de la misma está representado por la siguiente fórmula (A'):

15

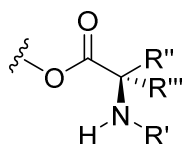


en donde R' está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y un grupo protector de nitrógeno;

20 R'' está seleccionado del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquenilalquenilo, cicloalquenilalquinilo, y

en donde R'' está sustituido por uno o más seleccionado del grupo de OH, NH₂, SeH, SH o CONH₂, o un OH, NH₂, SeH, SH o CONH₂ protegido.

En otras modalidades, el aminoácido enlazado a
5 tizoxanida, un análogo o sal de la misma está representado por la siguiente fórmula (B):



10 en donde R' está seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, y un grupo protector de nitrógeno;

R'' y R''' están independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo, cicloalquilalquinilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo,
15 cicloalquenilalquenilo, cicloalquenilalquinilo, y

en donde R'' está opcionalmente sustituido por uno o más seleccionados del grupo de OH, NH₂, SeH, SH o CONH₂, o un OH, NH₂, SeH, SH o CONH₂ protegido.

20 Grupos protectores para OH, NH₂, SeH, SH o CONH₂ se conocen en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Wuts, PGM Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4th edn (John Wiley & Sons, New York, 2007, que se incorpora como referencia en su totalidad.

R1C1=C(R2)C(R3)=C(R4)C(=O)NC2=NC(=C(R6)S2)C3=C1 (I)_n

15 en donde R₁ hasta R₅ son, independientemente,
seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, CN, NO₂,
F, Cl, Br, I, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalqueno,
cicloalquilalquino, cicloalqueno, cicloalquenalquilo,
20 cicloalquenalqueno, cicloalquenalquino, alcoxilo,
alquenoilo, alquinoilo, alcoxialquilo, alcoxialqueno,
alcoxialquino, alquenoilalquilo, alquenoilalqueno,
alquenoilalquino, alquinoilalquilo,
alquenoilalqueno, alquenoilalquino, cicloalcoxilo,

cicloalquilalcoxi, cicloalquilalqueniloxi,
 cicloalquilalquiniloxi, cicloalqueniloxi,
 cicloalquenilalcoxi, cicloalquenilalqueniloxi,
 cicloalquenilalquiniloxi, alcoxialquilamino, hidroxialquilo,
 5 acilo, aciloxi, aroiloxi, arilalcanoiloxi, arilalquenoiloxi,
 heteroaroiloxi, heteroarilalcanoiloxi,
 heteroarilalquenoiloxi, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo,
 arilalcoxycarbonilo, heteroariloxicarbonilo,
 heteroarilalcoxycarbonilo, alcoxicarboniloxi, carbamoilo,
 10 carbamoiloxi, alquilamino, dialquilamino, alquilaminoalquilo,
 amido, alquilamido, dialquilamido, haloalquilo,
 perhaloalquilo, perhaloalcoxi, alquiltio, alquiltioalquilo,
 alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, alquenilsulfonilo,
 alquinilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo,
 15 cicloalquilalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilalquilo,
 cicloalquilalquilsulfonilalquilo, arilsulfonilo,
 arilalquilsulfonilo, arilalquenilsulfonilo,
 heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo,
 heteroarilalquenilsulfonilo, alquilsulfonamido, N,N'-
 20 dialquilsulfonamido, sulfonamidoalquilo, sulfonamidoarilo,
 sulfonamidoarilalquilo, sulfonamidoarilalquenilo, arilo,
 arilalquilo, ariloxi, arilalcoxi, ariltio, arilalquiltio,
 arilamino, arilalquilamino, arilalquenilo, arilalquinilo,
 heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo,

heteroarilalquinilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi,
heteroarilamino, heteroarilalquilamino, heteroariltio,
heteroarilalquiltio, heteroarilalquilamino,
heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalcoxi,
5 y heterocicloalqueniloxi, cualquiera de los cuales puede
estar opcionalmente sustituido,

y donde cada uno de R_1 hasta R_5 comprende 1 hasta 60
átomos;

siempre que al menos uno de R_1 hasta R_5 es una porción de
10 aminoácido enlazada al fenilo hasta una porción de éster, o
una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una modalidad, R_6 está seleccionado del grupo que
consiste de NO_2 , F, Cl, Br, $-\text{SO}_2$ -alquilo(C_1 - C_{10}), $-\text{SO}$ -
alquilo(C_1 - C_{10}), haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi,
15 perhaloalcoxi, $\text{S}(\text{O})_m\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)_n\text{CF}_3$, y $\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)_n\text{CF}_3$, y R_9 es
hidrógeno, o en donde R_9 está seleccionado del grupo que
consiste de NO_2 , F, Cl, Br, $-\text{SO}_2$ -alquilo(C_1 - C_{10}), $-\text{SO}$ -
alquilo(C_1 - C_{10}), haloalquilo, perhaloalquilo, haloalcoxi,
perhaloalcoxi, $\text{S}(\text{O})_m\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)_n\text{CF}_3$, y $\text{C}(\text{R}_7\text{R}_8)_n\text{CF}_3$, y R_6 es
20 hidrógeno. En otra modalidad, R_6 está seleccionado del grupo
que consiste de NO_2 , F, Cl, Br, $-\text{SO}_2$ -alquilo(C_1 - C_{10}), y $-\text{SO}$ -
alquilo(C_1 - C_{10}), y R_9 es hidrógeno, o en donde R_9 está
seleccionado del grupo que consiste de NO_2 , F, Cl, Br,
 $-\text{SO}_2$ -alquilo(C_1 - C_{10}), y $-\text{SO}$ -alquilo(C_1 - C_{10}), y R_6 es hidrógeno.

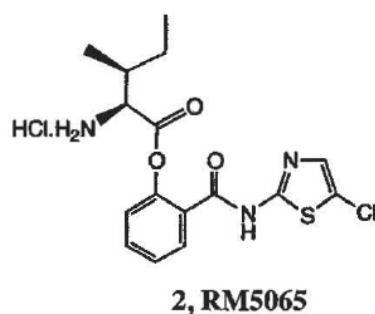
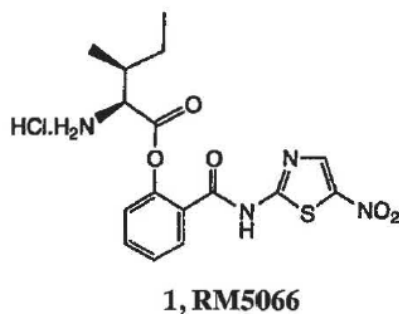
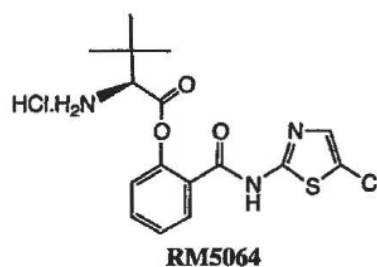
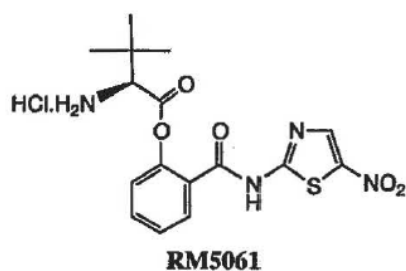
En aún otra modalidad, R₆ está seleccionado del grupo que consiste de NO₂ y Cl, y R₉ es hidrógeno, o en donde R₉ está seleccionado del grupo que consiste de NO₂ y Cl, y R₆ es hidrógeno.

- 5 En una modalidad particular, R₉ es hidrógeno. En otra modalidad particular, R₆ es hidrógeno.

En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula I, en donde uno de R₁, R₂, y R₃ es una porción de aminoácido enlazada al fenilo a lo largo de una porción de
10 éster R₄, R₅, y el resto de R₁, R₂, y R₃, son H; y R₆ es NO₂ y R₉ es H.

En una modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula I, en donde R₆ es NO₂ y R₉ es H. En otra modalidad, el compuesto es un compuesto de la fórmula I, en donde R₆ es un
15 halo, por ejemplo Cl o F y R₉ es H.

En una modalidad, el compuesto está seleccionado de:



Otros compuestos enlistados en las Patentes de E.U.A. Nos. 7,645,783, 7,550,493, 7,285,567, 6,117,894, 6,020,353, 5,968,961, 5,965,590, 5,935,591, y 5,886,013 y Solicitudes de E.U.A. Nos. 12/184760, 12/656704, 12/821571, 12/777383, 13/284242, 13/471948 que contienen al menos una porción hidroxil en un anillo fenilo se incorporan en esta descripción por referencia y tales compuestos con una porción de aminoácido enlazada al fenilo a lo largo de una porción de éster en la porción hidroxil en el anillo de fenilo son compuestos de esta descripción.

Composiciones Farmacéuticas

Los compuestos de la presente descripción son capaces de ser incorporados en una composición farmacéutica que comprende el compuesto y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la composición farmacéutica

comprende un profármaco de tizoxanida o análogo de la presente descripción, o sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la composición farmacéutica está en la forma de una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o cápsula. En otra modalidad, la composición farmacéutica está en la forma de una forma de dosificación adecuada para inyección, tal como administración intravenosa.

La composición farmacéutica puede estar en la forma de un fármaco oral que es de liberación inmediata o liberación controlada. La composición farmacéutica también puede comprender un compuesto de la presente descripción en adición a otro compuesto farmacéutico, por ejemplo, nitazoxanida, tizoxanida o un compuesto enlistado en las Patentes de E.U.A. Nos. 7,645,783, 7,550,493, 7,285,567, 6,117,894, 6,020,353, 5,968,961, 5,965,590, 5,935,591, y 5,886,013 y Solicitudes de E.U.A. Nos. 12/184760, 12/656704, 12/821571, 12/777383, 13/284242, 13/471948.

La composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la presente descripción. Por ejemplo, en una modalidad, la composición farmacéutica comprende 50 hasta 600 mg, o 300 hasta 600 mg o 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, 500, 550, o 600 mg de un compuesto de la presente descripción.

Este peso es de los profármacos en sí mismo, o con base en el peso de la porción activa.

Las composiciones pueden contener uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. En
5 aquellas modalidades con porciones de liberación controlada y liberación inmediata, tanto la porción de liberación controlada como la porción de liberación inmediata pueden contener uno o más aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Estos excipientes son ingredientes
10 terapéuticamente inertes que son bien conocidos y apreciados en la técnica. Como se usa en la presente, el término "ingrediente inerte" se refiere a aquellos ingredientes terapéuticamente inertes que son bien conocidos en la técnica de la ciencia farmacéutica, que se pueden usar
15 individualmente o en diversas combinaciones, e incluyen, por ejemplo, diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, agentes de suspensión, deslizantes, lubricantes, rellenos, agentes de recubrimiento, agente solubilizante, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, y antioxidantes.
20 Ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edición, Easton, Pa.

Ejemplos de diluyentes o rellenos incluyen, pero no se limitan a, almidón, lactosa, xilitol, sorbitol, azúcar de

confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, fructosa, lactitol, manitol, sacarosa, talco, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico o tribásico, dicalcio fosfonato dehidrato, sulfato de calcio, y similares.

Diluentes o relleno(s) típicamente representan alrededor 2% hasta alrededor 15% en peso de la composición completa.

Ejemplos de desintegrantes incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, ácido metacrílico DVB, PVP reticulado, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, potasio de polacrilina, sodio almidón glicolato, almidón, que incluyen maíz o almidón de maíz, almidón pregelatinizado y similares.

Los desintegrantes típicamente representan alrededor 2% hasta alrededor 15% en peso de la composición completa.

Ejemplos de aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, almidones tal como almidón de papa, almidón de trigo, almidón de maíz; celulosa microcristalina; celulosas tal como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), etil celulosa, carboxi metil celulosa de sodio; gomas naturales como acacia, ácido algínico, goma guar; glucosa líquida, dextrina, povidona, jarabe, óxido de polietileno, polivinil pirrolidona, poli-N-vinil amida, polietilen glicol, gelatina, poli propilen

glicol, tragacanto, y similares.

Aglutinante(s) típicamente representa alrededor 0.2% hasta alrededor 14% en peso de la composición completa.

Ejemplos de deslizantes incluyen, pero no se limitan a,
5 dióxido de silicio, sílice coloidal anhidro, trisilicato de magnesio, fosfato de calcio tribásico, silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, celulosa en polvo, almidón, talco, y similares.

Deslizante(s) típicamente representa alrededor 0.01%
10 hasta alrededor 0.3% en peso de la composición completa.

Ejemplos de lubricantes incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico, polietilen glicol, behenato de glicerilo, aceite mineral, sodio estearil
15 fumarato, talco, aceite vegetal hidrogenado y similares.

Lubricante(s) típicamente representa alrededor 0.2% hasta alrededor 1.0% en peso de la composición completa.

Las composiciones presentes pueden además comprender un material de recubrimiento. El material de recubrimiento
20 típicamente está presente como una capa exterior en la forma de dosificación que completamente cubre la formulación. Por ejemplo, en algunas modalidades, la forma de dosificación es un comprimido oral en el cual la porción de liberación controlada forma una primera capa del comprimido y la porción

de liberación inmediata forma una segunda capa que se coloca en la parte superior de la primera capa para formar un núcleo del comprimido. En tales modalidades, por ejemplo, el material de recubrimiento puede ser en la forma de una capa de recubrimiento exterior que se coloca en la parte superior del núcleo del comprimido.

El material de recubrimiento típicamente es alrededor de 1% hasta alrededor de 5% en peso de la composición.

El material de recubrimiento puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa y/o polietilen glicol, y puede comprender uno o más excipientes seleccionados del grupo que comprende agentes de recubrimiento, opacificantes, agentes enmascaradores del sabor, rellenos, agentes de pulido, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes y similares. Por ejemplo, el material de recubrimiento puede contener dióxido de titanio como un agente opacificante. Ejemplos de sustancias de recubrimiento de película y métodos para usar tales sustancias de recubrimiento son bien conocidos para aquellos de experiencia en la técnica.

En una modalidad, el recubrimiento no es un recubrimiento entérico. En otra modalidad, el recubrimiento es un recubrimiento entérico.

Por ejemplo, el material de recubrimiento usado en las composiciones presentes puede ser OPADRY AMB 80W91416 o

OPADRY FX 63F97546, como en los ejemplos abajo.

La composición de liberación controlada puede suministrar el compuesto por medio de liberación dependiente de pH, por medio de suministro desencadenado microbially, como un conjugado, por medio de suministro controlado en tiempo, por medio de suministro regulado osmóticamente, administrado por medio de suministro de presión controlada, por medio de suministro de sistemas multi matriz, por medio de suministro de diadhesión, o por medio de suministro de multipartículas. El compuesto en la formulación de liberación controlada se puede liberar preferentemente en el intestino delgado o grueso, colon o recto, en el estómago, esófago, por ejemplo. En algunas modalidades, al menos 60%, 70%, 80%, o 90% de la dosis administrada del compuesto se libera en al menos una de las regiones citadas del cuerpo durante un periodo de 2-24 horas, o 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas.

Los métodos para hacer formulaciones farmacéuticas sólidas se conocen por aquellos de experiencia en la técnica de formulaciones farmacéuticas y se pueden emplear para preparar las composiciones presentes. Ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (1995), editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edición, Easton, Pa.

Uno o más agentes activos adicionales se pueden incluir en las composiciones presentes farmacéuticas y métodos de tratamiento. Por ejemplo, en algunas modalidades, las composiciones pueden incluir uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles en tratar hepatitis C tal como ribavirina, y agentes inmunoestimulantes que incluyen, pero no se limitan a, interferones tal como interferón α -2b, un derivado de interferón α -2b tal como un forma conjugada de polietilén glicol de interferón α -2b, interferón α -2a, o interferón alfacon-1.

Métodos de Tratamiento

Las composiciones presentes se pueden usar para tratar efectivamente una infección bacteriana intracelular, una infección vírica o un cáncer y proporcionan biodisponibilidad incrementada y mejor absorción de nitazoxanida, con menos efectos secundarios comúnmente vistos en formulaciones de nitazoxanida estándares. En algunas modalidades, las composiciones presentes muestran una mejora notable en la solubilidad acuosa, por ejemplo, la solubilidad acuosa de RM-5061 es 1 mg/mL ("muy ligeramente soluble" hasta "ligeramente soluble") en comparación con <0.1 mg/mL ("prácticamente insoluble") por nitazoxanida, permitiendo así la preparación de materiales inyectables, por ejemplo, formulaciones intravenosas.

El tratamiento de infecciones bacterianas intracelulares con nitazoxanida se conoce en la técnica. Los métodos presentes proporcionados para el tratamiento de un sujeto que padece de una infección bacteriana intracelular comprenden

5 administrar al sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente descripción. En una modalidad, la composición farmacéutica se administra en una cantidad de 300 hasta 600 mg o 300, 350, 400, 450, 500, 550, o 600 mg de un compuesto

10 de la presente descripción una vez al día o dos veces al día o tres veces al día. Los Regímenes de tratamiento se pueden ajustar con base en el conocimiento de uno de experiencia ordinaria. Por ejemplo, el régimen de tratamiento se puede llevar a cabo durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, o 4

15 semanas. En una modalidad, el tratamiento de un sujeto que padece de una infección bacteriana intracelular que comprende administrar al sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente descripción proporciona biodisponibilidad

20 incrementada o mejor absorción o con los efectos secundarios de un tratamiento comparativo con nitazoxanida.

En otro aspecto particular de la invención, el sujeto padece de una infección intracelular por protozoarios. En un aspecto particular diferente de la invención, el sujeto está

en riesgo de desarrollar una infección intracelular por protozoarios. En una modalidad, la infección intracelular por protozoarios es *Cryptosporidium* spp. En un aspecto diferente de la invención, la infección intracelular por protozoarios es *Leishmania* spp. En aún otro aspecto de la invención, la infección intracelular por protozoarios es *Toxoplasma gondii*. En un aspecto adicional de la invención, la infección intracelular por protozoarios es *Trypanosoma cruzii*. En una modalidad particular, el compuesto de profármaco de la presente descripción se administra solo.

En otra modalidad particular de la invención, el compuesto de profármaco de la presente descripción se administra en combinación con una vacuna, o un inmunoestimulante, o un fármaco antiprotozoario. El fármaco antiprotozoario puede incluir, pero no se limita a, trimetoprim/sulfametoxazol, atovaquone, clindamicina, pirimetamina, espiamicina, diminazina, homidio, suramina, melarsamina, sodio estibogluconato y antimonioato de meglumina.

El tratamiento de infecciones víricas con nitazoxanida se conoce en la técnica. Los métodos presentes proporcionan el tratamiento de un sujeto que padece de una infección vírica que comprende administrar al sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto

o composición de la presente descripción. En una modalidad, la composición farmacéutica se administra en una cantidad de 300 hasta 600 mg o 300, 350, 400, 450, 500, 550, o 600 mg de un compuesto de la presente descripción una vez al día o dos veces al día o tres veces al día. Los regímenes de tratamiento se pueden ajustar con base en el conocimiento de uno de experiencia ordinaria. Por ejemplo, el régimen de tratamiento se puede llevar a cabo durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, o 4 semanas. En una modalidad, el tratamiento de un sujeto que padece de una infección vírica que comprende administrar al sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente descripción proporciona biodisponibilidad incrementada o mejor absorción o con los efectos secundarios de un tratamiento comparativo con nitazoxanida.

La infección vírica puede ser un virus de ARN o un virus de ADN. Los virus de ARN de los métodos presentes incluyen: *El Retroviridae*: el Virus Inmunodeficiencia Humana o VIH; el *Reoviridae*: el Norovirus o NoV; el *Calciviridae*: el rotavirus o RoV; el *Flaviviridae*: el Virus de Hepatitis C o HCV; el Virus de la Fiebre Amarilla o YFV; el Virus de la Encefalitis Japonesa o JEV; el Virus de la Fiebre del Dengue-2 o DEV; el *orthomyxoviridae*: el Virus de la Influenza A o IAV y el Virus

de la Influenza B o IBV; el *paramyxoviridae*: el Virus de Parainfluenza o HPIV y el Virus Respiratorio Sincitial o RSV; el *coronaviridae*: el Coronavirus Canino o CCoV y el Virus Respiratorio del Medio Oriente o MERSCoV. En una modalidad,

5 la infección vírica puede ser el coronavirus MERS en líneas celulares que expresan interferones.

Los virus de ADN de los métodos presentes incluyen: El Hepadnaviridae: el Virus de Hepatitis B o HBV; el herpesviridae: el Virus-1 y -2 de Herpes Simplex o HSV-1 y

10 HSV-2; el Varicella Zoster.

En una modalidad, el tratamiento de la presente descripción es por VIH, HBV, HCV, NoV, RoV, YFV, JEV, DFV, IAV, IBV, HPIV, RSV, CCoV, MERSCoV, HSV-1, HSV-2, VZV.

La infección vírica puede ser una infección por

15 influenza o se puede causar por un virus seleccionado de H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3, y H10N7. En otra modalidad, el tratamiento es de virus de Influenza A que incluye, sensible a H1N1 o resistente a oseltamivir, sensible a H3N2 y resistente a oseltamivir o

20 amantadina, sensible a H3N2v, H3N8, H5N9, H7N9, H7N9 y resistente a oseltamivir.

En otra modalidad, la infección vírica es Hepatitis B.

El tratamiento de un sujeto que padece de una infección vírica o en riesgo de desarrollar una infección vírica que

comprende administrar al sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente descripción puede ser en la forma de mono-administración o co-administración. En una modalidad, el compuesto de la composición se administra en combinación con al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de una vacuna, inhibidor de neuraminidasa, tal como Laninamivir, Oseltamivir, Zanamivir o Peramivir, o un inmunoestimulante, tal como Imiquimod o Resiquimod, o un análogo de adamantina, o una proteína de fusión de sialidasa recombinante, tal como Fludase o un fármaco de anti-hepatitis B.

En una modalidad, el tratamiento de un sujeto que padece de una infección vírica que comprende administrar al sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente descripción proporciona biodisponibilidad incrementada o mejor absorción o con los efectos secundarios de un tratamiento comparativo con nitazoxanida.

En otro aspecto particular de la invención, el sujeto padece de un cáncer. En un aspecto particular diferente de la invención, el sujeto está en riesgo de desarrollar un cáncer. En una modalidad, el cáncer es leucemia. Preferiblemente, la leucemia es leucemia de células pilosas o leucemia mieloide

crónica. En un aspecto diferente de la invención, el cáncer es melanoma. En aún otro aspecto de la invención, el cáncer es linfoma no Hodgkin. En un aspecto adicional de la invención, el cáncer es carcinoma de células renales. En un aspecto adicional de la invención, el cáncer es cáncer de mama o cáncer de colon o cáncer de próstata. En una modalidad particular, el compuesto de profármaco de la presente descripción se administra solo. En otra modalidad particular de la invención, el compuesto de profármaco de la presente descripción se administra en combinación con una vacuna, o un inmunoestimulante, o un fármaco anticancerígeno. El fármaco anticancerígeno puede incluir, pero no se limita a, STI571, CGP 74588, 1- β -d-Arabinofuranosilcitosina (Ara-C), doxorubicina, dacarbazina, cisplatino, bleomicina, vincristina, lomustina, vinblastina, carmustina, DTIC, tamoxifeno, sunitinib, sorafenib e interferón- α . En una modalidad, la composición farmacéutica se administra en una cantidad de 300 hasta 600 mg o 300, 350, 400, 450, 500, 550, o 600 mg de un compuesto de la presente descripción una vez al día o dos veces al día o tres veces al día. Los regímenes de tratamiento se pueden ajustar con base en el conocimiento de uno de experiencia ordinaria. Por ejemplo, el régimen de tratamiento se puede llevar a cabo durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o 1, 2, 3, o 4 semanas.

En una modalidad, el tratamiento de un sujeto que padece de un cáncer o en riesgo de desarrollar un cáncer que comprende administrar al sujeto que necesita del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o 5 composición de la presente descripción proporciona biodisponibilidad incrementada o mejor absorción o con los efectos secundarios de un tratamiento comparativo con nitazoxanida.

En una modalidad, el compuesto de profármaco o 10 composición de la presente descripción se administra a un sujeto que necesita del mismo para estimular una respuesta inmunitaria. El compuesto de profármaco o composición se administra en una cantidad inmunoestimuladora efectiva. En una modalidad, el compuesto de profármaco o composición de la 15 presente descripción se administra con una vacuna a un sujeto que necesita del mismo. El sujeto puede estar sufriendo de, o en riesgo de desarrollar, una infección vírica previamente descrita.

En un aspecto, el compuesto de profármaco de la presente 20 descripción exhibe una biodisponibilidad incrementada comparada con una cantidad equivalente del mismo compuesto sin profármaco. En algunas modalidades, la biodisponibilidad absoluta (medida por el área bajo la curva, AUC) tras la administración de un compuesto de profármaco de la presente

descripción en comparación con la administración de una cantidad equivalente del mismo compuesto sin profármaco se incrementa por alrededor 5%, alrededor 10%, alrededor 15%, alrededor 20%, alrededor 25%, alrededor 30%, alrededor 35%, o
5 alrededor 40%.

En un aspecto, el compuesto de profármaco de la presente descripción exhibe una cantidad disminuida de efectos secundarios en comparación con la cantidad equivalente de nitazoxanida. En algunas modalidades, el número de efectos
10 secundarios observados tras la administración de un compuesto de profármaco de la presente descripción en comparación con la administración de una cantidad equivalente de nitazoxanida se incrementa por alrededor 5%, alrededor 10%, alrededor 15%, alrededor 20%, alrededor 25%, alrededor 30%, alrededor 35%, o
15 alrededor 40%.

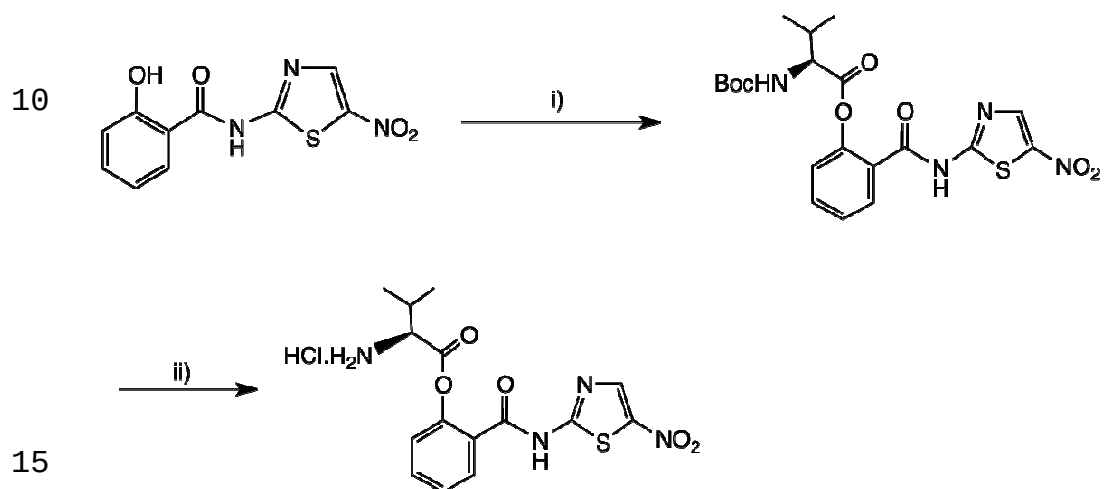
En una modalidad, el compuesto de profármaco de la presente descripción se administra a un paciente que necesita del mismo sin alimentos.

En una modalidad, la composición de la presente
20 descripción y el agente activo adicional (por ejemplo, un interferón) se pueden administrar simultáneamente, o de forma separada, al mismo tiempo, o en diferentes composiciones (que incluyen en composiciones separadas que varían en forma de dosificación, perfiles de liberación, y similares).

Se debe entender que la descripción anterior así como los ejemplos que siguen se pretenden para ilustrar y no limitan el alcance de la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán
 5 evidente para aquellos expertos en la técnica a la cual la invención pertenece.

Ejemplos de Trabajo

Ejemplo 1



Esquema de reacción 1. Síntesis de un profármaco valinilo de tizoxanida. Reactivos: i) Boc-Val-OH, HATU, DMAP, THF; ii) HCl-dioxano, 0-20°C.

Ejemplo 2. Síntesis de (S)-[2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil]-2-amino-3-metilbutanoato, clorhidrato

20

Parte 1: (S)-[2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil]-2-(t-butoxicarbonil)amino-3-metilbutanoato: Una mezcla de t-butoxicarbonil-L-valina (Boc-Val-OH; 0.21 g, 0.97 mmol) y tizoxanida (0.25 g, 0.94 mmol) se agitó a 20°C en THF anhidro

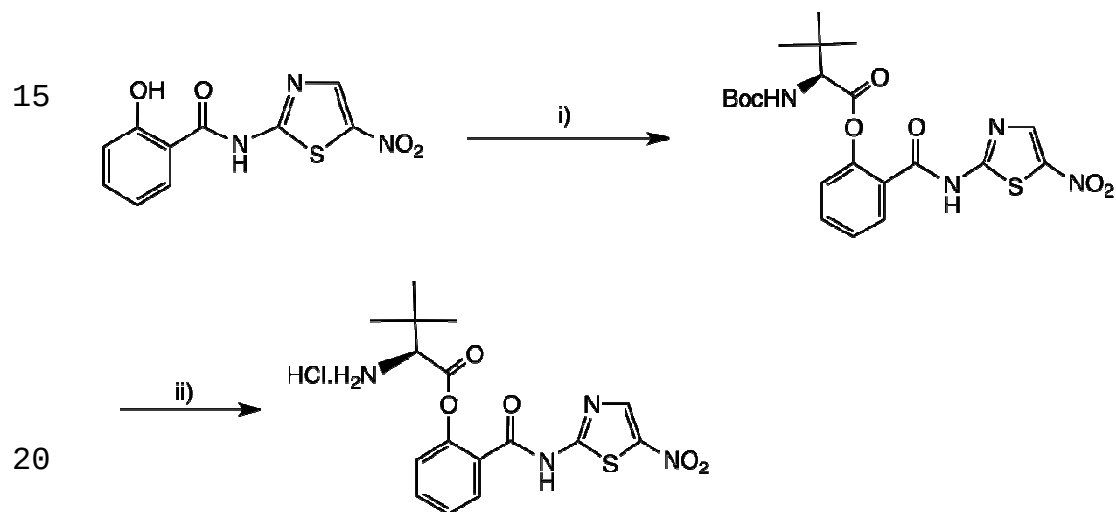
(7.5 mL). HATU (viz. hexafluorofosfonato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; 0.38 g, 1 mmol) se agregó en una porción, seguido después de 1 h por 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 0.12 g, 1 mmol). Después de 20 h, la mezcla se filtró a lo largo de Celite y el precipitado se lavó con THF adicional luego se diluyó con acetato de etilo (25 mL). El filtrado combinado y los lavados se lavaron con ácido cítrico acuoso 7%, NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, luego se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La evaporación proporcionó una espuma amarilla que se procesó por cromatografía en gel de sílice, aplicándose en CH₂Cl₂ y eluyó con acetato de etilo 1:1: hexano. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (280 mg); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1.03, 1.12 (6 H, 2d, Me₂CH), 1.40 (9 H, s, Me₃CO), 2.35 (1 H, m, Me₂CHCH), 4.39 (1 H, m, CHCHNH), 5.20 (1 H, m, NH), 7.40 (1 H, d, ArH), 7.45 (1 H, t, ArH), 7.67 (1 H, t, ArH), 8.06 (1 H, d, ArH), 8.18 (1 H, s, tiazol 4-H) y 11.10 (1 H, br s, NH); m/z (Modo de electroroció +ve) 487 (MNa⁺, pico base). Encontrado: m/z, 487.1265. C₂₀H₂₄N₄O₇S requiere m/z, 487.1263.

Parte 2: (S)-[2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil]-2-amino-3-metilbutanoato, clorhidrato: El derivado Boc precedente (0.250 g, 0.54 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (5 mL) se

trató con HCl 4M en dioxano (2.5 mL) y se agitó a 20°C por 20 h. Ya ha precipitado mucho sólido, y después de agregar éter de dietilo (Et₂O, 10 mL) y agitar por 0.5 h adicional, el precipitado se filtró completamente, se lavó con Et₂O y se

5 secó *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título (0.220 g) como un sólido amarillo muy claro; ¹H RMN [400 MHz, (CD₃)SO] δ_H1.05 (6 H, 2d, Me₂CH), 2.37 (1 H, m, Me₂CHCH), 4.17 (1 H, m, CHCHNH), 7.49 (1 H, d, ArH), 7.53 (1 H, t, ArH), 7.76 (1 H, t, ArH), 7.90 (1 H, d, ArH), 8.74 (1 H, s, tiazol

10 4-H), 8.80-8.90 (3 H, br s, H₃N⁺) y 13.80(1 H, br s, NH; m/z (Modo de electrorrocío +ve) 387 (MNa⁺ de la amina libre, pico base). Encontrado: m/z, 387.0722. C₁₅H₁₆N₄O₅SNa requiere m/z, 387.0739.



Esquema de reacción 2. Síntesis de un profármaco *tert*-leucinilo de tizoxanida. Reactivos: i) Boc-Tle-OH, EDC, DMAP, THF; ii) HCl-dioxano, 0-20°C.

Ejemplo 3. Síntesis de (S)-[2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil]-2-amino-3,3-dimetilbutanoato, clorhidrato

Parte 1: (S)-[2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil]-2-(t-butoxicarbonil)amino-3,3-

5 dimetilbutanoato: Una mezcla de t-butoxicarbonil-L-*tert*-leucina (Boc-Tle-OH, 0.23 g, 1 mmol) y tizoxanida (0.26 g, 1 mmol) se agitó a 20°C en una mezcla de THF anhidro (10 mL) y DMF anhidro (4 mL), luego se trató con carbodiimida de N-etil-N'-3-(dimetilamino)propilo. HCl (EDC; 0.19 g, 1
10 mmol) y DMAP (0.12 g, 1 mmol). Después de 26 h la mezcla se trabajó como se describió en el Ejemplo 1 para dar producto crudo como una espuma amarilla (0.260 g); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ_H 1.15 (9 H, s, Me₃CC), 1.38 (9 H, s, Me₃CO), 4.25 (1 H, d, CHNH), 5.22 (1 H, br d, CHNH), 7.40-
15 7.50 (2 H, m, ArH), 7.67 (1 H, t, ArH), 8.09 (1 H, d, ArH), 8.26 (1 H, s, tiazol 4-H) y 11.10 (1 H, br s, NH); m/z (Modo de electroroció +ve) 501 (MNa⁺, pico base). Encontrado: m/z, 501.1417. C₂₁H₂₆N₄O₇SNa requiere m/z, 501.1420.

20 Parte 2: (S)-[2-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil]-2-amino-3,3-dimetilbutanoato, clorhidrato: El derivado Boc precedente (0.254 g, 0.53 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (5 mL) y HCl 4M en dioxano (2 mL) se agregó con agitación a 20°C. Una solución resultó

después de pocos minutos, pero el sólido pronto comenzó a precipitar. Después de 16 h, la reacción se trabajó como se describió por el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título (0.205 g); ^1H RMN [400 MHz, $(\text{CD}_3)\text{SO}$] δ_{H} 1.10 (9 H, s, Me_3C), 4.00 (1 H, s, CHNH_3^+), 7.54 (1 H, d, ArH), 7.62 (1 H, t, ArH), 7.75 (1 H, t, ArH), 7.85 (1 H, d, ArH), 8.73 (1 H, s, tiazol 4-H), 8.86 (3 H, br s, NH_3^+) y 13.85 (1 H, br s, NH); ^{13}C RMN [100 MHz, $(\text{CD}_3)\text{SO}$] δ_{C} 26.6, 33.9, 61.5, 124.0, 126.6, 127.1, 130.0, 133.7, 142.6, 143.0, 147.8, 162.2, 165.8 y 167.5; m/z (Modo de electroroció +ve) 379 (pico base, ion de amonio). Encontrado: m/z, 379.1060. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ requiere m/z, 379.1076.

Ejemplo 4

15 Dos grupos de tres ratas Sprague-Dawley machos se les administraron RM-5061 como una dosis intravenosa oral o en bolo simple como se detalla en la tabla abajo:

Grupo #	# de Animales y Sexo	Ruta de Administración	Conc. de Dosis Dirigida (mg/mL)	Volumen de Dosis Dirigida (mL/kg)	Nivel de Dosis Dirigida (mg/kg)
1	3 M	PO	6	5	30
2	3 M	IV	5.42	1.11	6

Las muestras de sangre en serie se obtuvieron de cada animal en 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, y 24 horas posterior a la dosis. Los parámetros farmacocinéticos para tizoxanida y glucurónido de tizoxanida después de una dosis oral simple o una intravenosa simple de RM-5061 se resumen en la tabla abajo.

10

Ruta	Dosis RM-5061 (mg/kg)	Analito	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{último} (µg*hr/mL)	AUC _{0-inf} (µg*hr/mL)	T _{1/2,e} (hr)	F
PO	28.0±0.75 (2.7)	Tizoxanida	6.19±0.786 (12.7)	0.167±0.0835 (50.1)	3.12±0.347 (11.1)	3.17±0.333 (10.5)	0.554±0.3634 (65.6)	0.13±0.0150 (11.1)
		Tizox. glucurónido	18.6±2.83 (15.2)	0.5±0.00 (0.0)	21.4±4.71 (22.0)	23.6±4.52 (19.2)	1.01±0.45 (44.8)	
IV	6.30±0.145 (2.3)	Tizoxanida	12.8±4.33 (33.9)	0.083±0.000 (0.0)	5.21±2.757 (52.9)	6.31±4.585 (72.7)	0.381±0.1341 (35.2)	
		Tizox. glucurónido	7.89±1.824 (23.1)	0.75±0.433 (57.7)	13.4±10.40 (77.6)	17.6 ^a	1.27 ^a	

Media + SD (%RSD); N=3

^aMedia de dos

Después de la administración de dosis oral de RM-5061 en ~28 mg/kg, tizoxanida se detectó en el plasma tan pronto como el primer punto de tiempo de muestreo de sangre de 0.083 horas en todos los tres animales. La mayor concentración de plasma de tizoxanida después de la administración oral de RM-5061 ocurrió entre 0.083 y 0.25 horas posterior a la dosis oral. La última concentración de plasma cuantificable de tizoxanida para los tres animales ocurrió en 2 y 4 horas posterior a la dosis oral. La vida media de eliminación de plasma de tizoxanida media fue 0.55 horas. La tizoxanida se metabolizó rápidamente a su glucurónido. Glucurónido de tizoxanida se detectó en plasma en el primer punto de tiempo

de muestreo de sangre de 0.083 horas. Las concentraciones de plasma de glucurónido de tizoxanida máximas se observaron en 0.5 horas posterior a la dosis oral. Los valores C_{max} de glucurónido de tizoxanida fueron aproximadamente 3-4 veces más grandes que valores C_{max} tizoxanida. Los valores AUC de glucurónido de tizoxanida fueron 5-8 veces más grandes que valores AUC de tizoxanida que sugieren glucuronidación rápida. La media de glucurónido de tizoxanida $T_{1/2,e}$ fue 1.01 horas. Un estimado de la biodisponibilidad oral de tizoxanida fue bajo, ~13%, que fue más consistente con su metabolismo rápido para glucurónido de tizoxanida que el grado de absorción del profármaco RM-5061 y su conversión a tizoxanida.

Después de la administración de dosis intravenosa de RM-5061 a ~6.3 mg/kg, tizoxanidasa se detectó en el plasma en el primer punto de tiempo de muestreo de sangre de 0.083 horas. La mayor concentración de plasma de tizoxanida después de la administración intravenosa de RM-5061 ocurrió en el primer punto de tiempo de muestreo de sangre de 0.083 horas. La última concentración de plasma cuantificable de tizoxanida para los tres animales ocurrió en 1 y 2 horas posterior a la dosis intravenosa. La vida media de eliminación de plasma de tizoxanida media fue 0.38 horas. La tizoxanida se metabolizó rápidamente a su glucurónido. El glucurónido de tizoxanida se

detectó en plasma en el primer punto de tiempo de muestreo de sangre de 0.083 horas. Las concentraciones de plasma de glucurónido de tizoxanida máximas se observaron en 0.25 y 1 hora posterior a la dosis intravenosa.

5 Los valores C_{max} de glucurónido de tizoxanida fueron ligeramente menores que valores C_{max} tizoxanida. Los valores AUC de glucurónido de tizoxanida fueron -2 hasta 7 veces más grandes que valores AUC de tizoxanida en dos de tres animales. Los valores $T_{1/2,e}$ de glucurónido de tizoxanida
10 individuales fueron 0.55 y 2 horas; en Rata 1287, la fase de eliminación terminal en plasma no se observó ya que se encontró muerto en 2 horas posterior a la dosis intravenosa. Uno debe observar que las concentraciones de plasma de tizoxanida de Rata 1287 fueron mayores que aquellas
15 concentraciones de los otros dos animales durante el periodo de tiempo de 0.083 hasta 1 hora.

En comparación con un estudio similar para Nitazoxanida, donde los respectivos fármacos se administraron oralmente al introducirse por una sonda en una dosis de ~30 mg/kg a ratas,
20 y la formulación oral de cada fármaco se preparó en una concentración de 6 mg de fármaco/ml de vehículo (0.5% carboximetilcelulosa en agua), y donde el estudio de nitazoxanida usó 3 ratas macho y 3 hembras mientras que el estudio RM-5061 usó 3 ratas machos, y comparando los

parámetros farmacocinéticos para machos a machos, las concentraciones de plasma máximas medias (C_{max}) del metabolito de tizoxanida fueron $6.19 \pm 0.786 \mu\text{g/ml}$ después de la administración oral de RM-5061 comparado con únicamente

5 $0.454 \pm 0.0895 \mu\text{g/ml}$ después de la administración oral de nitazoxanida (un incremento de 13.6 veces). La media de C_{max} del metabolito de glucurónido de tizoxanida fueron $18.6 \pm 2.83 \mu\text{g/ml}$ después de la administración oral de RM-5061 comparado con únicamente $3.49 \pm 1.089 \mu\text{g/ml}$ después de la

10 administración oral de nitazoxanida (un incremento de 5.33 veces). De forma importante, el % de Desviación Estándar Relativa (% RSD) para los valores C_{max} fueron inferiores después de la administración oral de RM-5061 (12.7% para tizoxanida C_{max} y 15.2% para glucurónido de tizoxanida C_{max})

15 comparados con aquellos después de la administración oral de nitazoxanida (19.7% para tizoxanida C_{max} y 31.2% para glucurónido de tizoxanida C_{max}). Estos datos indican que RM-5061 administrado oralmente suministra mucho mayores concentraciones de tizoxanida y glucurónido de tizoxanida, y

20 la absorción se asocia con menos variabilidad. Uno de los problemas asociados con nitazoxanida en seres humanos es que su absorción es altamente variable y que debe administrarse con alimento para mejorar la absorción (aproximadamente duplicado con alimento). Esto datos sugieren que RM-5061

suministrará mayores concentraciones de plasma de tizoxanida (el metabolito activo) con menos variabilidad y quizá sin requerir la co-administración con alimento.

Ejemplo 5

5 A las patentes se les administra el compuesto del Ejemplo 1 oralmente en 300, 400 o 500 mg dos veces por día durante una semana. A un grupo control se le administra una cantidad equivalente si nitazoxanida oralmente en 300, 400 o 500 mg dos veces por día durante una semana. Los niveles de plasma
10 de tizoxanida activa se monitorean en todas las poblaciones de pacientes durante la administración. La biodisponibilidad del agente administrado incrementa sin que la población de pacientes reciba el compuesto del Ejemplo 1 en relación a la población del paciente que recibe nitazoxanida.

15

20