

MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA RETINA MEDIANTE INHIBIDORES DE CCR3

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad a la solicitud de patente estadounidense N.º 62/482,134, presentada el 5 de abril de 2017, la cual se incorpora en la presente por referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

[0002] La invención se refiere a materiales y métodos para mejorar la agudeza visual en un sujeto que lo necesite.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Entre la variedad de enfermedades asociadas a la retina, están aquellas que se manifiestan temprano en la vida, y también aquellas que se manifiestan en relación con el envejecimiento. Un ejemplo del primer tipo de enfermedad es la retinopatía del prematuro (ROP). Los ejemplos de enfermedades asociadas a la retina relacionadas con la edad incluyen: degeneración macular relacionada con la edad (AMD), que es la enfermedad degenerativa de la mácula más común; oclusión de la vena central de la retina (CRVO) y retinopatía diabética. Sin tratamiento, las enfermedades asociadas a la retina pueden conducir a la ceguera legal.

[0004] La AMD es la principal causa de ceguera irreversible en personas de 50 años o más en el mundo desarrollado. (Jager, R. *et al.*, The New England Journal of Medicine, 358(2606-17), 2008). AMD es un término que se usa para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con anomalías de la membrana de Bruch, la coroides, la retina neural y/o el epitelio pigmentario de la retina. En las etapas tempranas de la AMD, que a menudo se denomina maculopatía relacionada con la edad (ARM), se observa a menudo acumulación de drusas (subproductos bioquímicos de las células fotorreceptoras que se acumulan en la membrana de Bruch y que se clasifican por su apariencia) así como alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (RPE).

[0005] La AMD que se vuelve clínicamente avanzada se clasifica en dos formas: AMD "seca", no exudativa o atrófica y AMD exudativa, "húmeda" o neovascular. La AMD seca ocurre en aproximadamente 15 % de los pacientes con AMD y la AMD húmeda en aproximadamente 10 % de ellos. La AMD húmeda se considera la forma más debilitante de AMD y se cree que es causada por el crecimiento de membranas

neovasculares coroidales anormales (CNVM). Estos nuevos vasos sanguíneos crecen desde la capa coriocapilar, por debajo del RPE o la retina, y pierden suero y sangre. Este líquido se acumula en los espacios sub-RPE y subretinianos que se encuentran al lado de la retina neurosensorial, y a su vez causa un engrosamiento medible de la mácula. Si la CNVM llega a involucrar la fovea, el edema y la hemorragia resultantes pueden afectar significativamente la agudeza visual (AV), lo que conduce a una pérdida drástica de la visión.

[0006] Las estimaciones sugieren que alrededor de 10 % de los que tienen entre 65 y 74 años de edad y 30 % de los que tienen entre 75 y 85 años de edad presentan signos de AMD. El tratamiento de referencia actual para la AMD húmeda son los tratamientos antiangiogénicos tales como ranibizumab (Lucentis®) y aflibercept (Eylea®) mediante administración intravítrea (IVT) (es decir, inyección directa en el ojo). Tales tratamientos se dirigen a factores de crecimiento endotelial vascular (VEGF, VEGF-A) y sus propiedades promotoras de angiogénesis. Sin embargo, las inyecciones mensuales de IVT se han asociado con los efectos adversos de la atrofia geográfica. (Desai, SJ, *et al.*, Curr Ophthalmol. Rep. (1 de febrero de 2017)). Actualmente, no existen tratamientos menos invasivos eficaces, lo que enfatiza una necesidad insatisfecha de un tratamiento no anti-VEGF de administración oral para tratar la AMD. Además de aliviar y revertir los síntomas y efectos perjudiciales drásticos sobre la visión de los pacientes, tal tratamiento tendría el beneficio adicional de un mayor cumplimiento terapéutico. Las inyecciones de IVT conllevan un mayor riesgo para los pacientes y son gravosas tanto para los pacientes como para los cuidadores.

[0007] La base mecanicista de los tratamientos anti-VEGF también conlleva riesgos. El VEGF, particularmente el VEGF-A, tiene un papel citoprotector fisiológico en la retina. La modulación de la expresión y actividad de VEGF puede ser tóxica para múltiples tipos celulares. (Ambati, J., *et al.*, Neuron 75(1):26-39, julio de 2012). La evidencia muestra que el tratamiento anti-VEGF-A también puede contribuir a alteraciones fisiológicas en la vasculatura retiniana a corto plazo, así como a la toxicidad del RPE a largo plazo. (Papadopoulou DN, *et al.*, Ophthalmology 116(9):1755-61 (2009); Sacu S, *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 52(6):3046-50 (2011); y Rofagha S, *et al.* Am. J. Ophthalmol. 159(5):915-24 (2015)).

[0008] Por el contrario, el tratamiento con antagonistas del receptor de quimiocinas con motivo CC 3 (CCR3) se produce sin alterar los niveles de VEGF-A o afectar ampliamente el sistema inmunitario. Además, los antagonistas de CCR3 pueden estar

en forma de pequeñas moléculas orgánicas y pueden prepararse en formulaciones orales. Los compuestos, cocristales, sales y formulaciones de la invención proporcionan potentes moduladores de moléculas pequeñas altamente específicos del receptor de quimiocinas CC humano de tipo 3, que es el receptor principal para la eotaxina-1. El eje CCR3/eotaxina es un factor quimiotáctico clave para los eosinófilos, los mastocitos y (en el contexto retiniano) las células endoteliales de la vasculatura retiniana, y los estudios en roedores han demostrado han sido prometedores en lo que respecta a aliviar la neovascularización asociada a las enfermedades de la retina.

[0009] A pesar de esta situación prometedora, la industria no ha logrado desarrollar un antagonista de CCR3 para el tratamiento humano de las enfermedades asociadas a la retina. Sin embargo, los compuestos, cocristales, sales y formulaciones descritos en la presente, que modulan/antagonizan específicamente el CCR3, son eficaces para mejorar la agudeza visual de un número significativo de sujetos, incluso si los efectos sobre la neovascularización son insignificantes.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0010] Se proporcionan métodos para el tratamiento de pacientes con enfermedades asociadas a la retina, las cuales incluyen la degeneración macular asociada a la edad seca y húmeda, oclusión de la vena central de la retina, retinopatía del prematuro y retinopatía diabética. Se proporciona un método para mejorar la agudeza visual en un sujeto (tal como un sujeto diagnosticado con una enfermedad asociada a la retina). Aspectos de los métodos incluyen la modulación de CCR3, el receptor principal de CCL11/eotaxina-1 a través de la administración de una cantidad eficaz de antagonistas de CCR3 de la invención. Los métodos incluyen la administración de dosis terapéuticas eficaces de antagonistas de CCR3 (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula 1 descrita en la presente) a sujetos o pacientes, así como el monitoreo para determinar criterios de valoración clínicos específicos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0011] La **Figura 1** es una tabla de potencia y selectividad de especies para un producto de investigación de la invención.

[0012] La **Figura 2** muestra el diseño y plan de ensayos clínicos generales que usen el producto de investigación de la invención, los cuales incluyen períodos de cribado, tratamiento y seguimiento.

[0013] La **Figura 3** muestra la media de espesor central de la retina de 1 mm en pacientes durante el cronograma de ensayo clínico descrito en la Figura 2.

[0014] La **Figura 4** es una tabla de estadísticas descriptivas con respecto a

pérdidas neovasculares durante el cronograma de ensayo clínico descrito en la Figura 2.

[0015] La **Figura 5** representa la agudeza visual mejor corregida (BCVA) por el número de letras leídas por los pacientes durante el tiempo de ensayo descrito en la Figura 2. La BCVA se evaluó con la tabla ETDRS para la agudeza visual.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0016] Se proporcionan métodos para tratar síntomas de enfermedades relacionadas con la retina, en donde el método comprende administrar compuestos de las fórmulas descritas a continuación. Una forma de realización de la invención comprende un método para mejorar la agudeza visual en sujetos con una enfermedad asociada a la retina, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas químicas descritas a continuación. Formas de realización adicionales incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, en donde el compuesto está en forma de cocristales o sales de las fórmulas descritas a continuación. Otras formas de realización de la invención incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, en donde el compuesto está en forma de isómeros ópticos individuales, una mezcla de los enantiómeros individuales, un racemato o compuestos enantioméricamente puros. Formas de realización adicionales de la invención también incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, en donde el compuesto está en forma de las formulaciones y composiciones farmacéuticas analizadas en mayor detalle a continuación.

[0017] Otra forma de realización de la invención comprende un método para mejorar la agudeza visual en sujetos con una enfermedad asociada a la retina, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de las fórmulas químicas descritas a continuación junto con el tratamiento de referencia actual en los Estados Unidos para las enfermedades asociadas a la retina. Otras formas de realización de la invención incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de las fórmulas químicas descritas a continuación junto con un tratamiento anti-VEGF-A tal como anticuerpos dirigidos a VEGF-A (por ejemplo, ranibizumab (Lucentis®), bevacizumab (Avastin®), proteínas de fusión recombinantes que se fijan a uno o más tipos de receptor de VEGF (por ejemplo, aflibercept, Eylea®), o pequeñas moléculas orgánicas que se fijan a VEGF-A o a uno o más de sus tipos de receptor (por ejemplo, receptor de VEGF 1 o 2).

[0018] "Tratamiento" significa al menos una mejora de uno o más síntomas asociados con la enfermedad relacionada con la retina que afecta al paciente, donde mejora se usa en un sentido amplio para referirse a al menos una reducción de la magnitud de un parámetro, por ejemplo, un síntoma asociado con la enfermedad que se está tratando. Como tal, tratamiento también incluye situaciones en las que una afección patológica, o al menos los síntomas asociados con ella, se inhibe por completo, por ejemplo, se impide que ocurra o se detiene, por ejemplo, se elimina, de modo que el paciente ya no sufre la discapacidad, o al menos los síntomas que caracterizan la discapacidad. En algunos casos, "tratamiento", "tratar" y similares se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevenir total o parcialmente una enfermedad o síntoma de esta y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o total de una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. El "tratamiento" puede ser cualquier tratamiento de una enfermedad en un sujeto, e incluye: (a) prevenir que la enfermedad ocurra en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad pero que aún no ha recibido un diagnóstico que diga que la tiene; (b) inhibir la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; o (c) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la enfermedad. El tratamiento puede dar lugar a una variedad de manifestaciones físicas diferentes, por ejemplo, modulación de la expresión génica, aumento de la neurogénesis, rejuvenecimiento de tejidos u órganos, etc. En algunas formas de realización ocurre un tratamiento de la enfermedad en curso, donde el tratamiento estabiliza o reduce los síntomas clínicos indeseables del paciente. Tal tratamiento puede realizarse antes de la pérdida completa de la función en los tejidos afectados. El tratamiento en cuestión puede administrarse durante la etapa sintomática de la enfermedad y, en algunos casos, después de la etapa sintomática de la enfermedad.

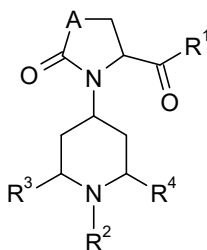
[0019] En algunos casos, el sujeto es un mamífero. Las especies de mamíferos que pueden tratarse con los presentes métodos incluyen caninos y felinos; equinos; bovinos; ovinos; etc., así como primates, los cuales incluyen seres humanos. Los métodos, composiciones y reactivos en cuestión también pueden aplicarse a modelos animales, los cuales incluyen pequeños mamíferos, por ejemplo, murinos, lagomorfos, etc., por ejemplo, en investigaciones experimentales.

a. Compuestos

[0020] Los métodos de la invención comprenden además la administración a un sujeto de los compuestos que siguen. En los grupos, radicales o porciones definidos

en esta sección de "Compuestos", el número de átomos de carbono a menudo se especifica antes del grupo, por ejemplo, C₁₋₆ alquilo significa un grupo alquilo o radical que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En general, al respecto de grupos que comprenden dos o más subgrupos que se describen en esta sección de "Compuestos", el último grupo nombrado es el punto de unión radical, por ejemplo, "tioalquilo" significa un radical monovalente de la fórmula HS-Alk-. A menos que se especifique lo contrario a continuación, las definiciones convencionales de los términos valencias atómicas estables convencionales y control se presumen y obtienen en todas las fórmulas y grupos.

[0021] Una forma de realización de la invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde



Fórmula 1

A es CH₂, O o N-C₁₋₆-alquilo;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; NHCH₂-R^{1.3}; NH-C₃₋₆-cicloalquilo, mientras que opcionalmente un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno, mientras que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halógeno, CN, SO₂-C₁₋₆-alquilo, COO-C₁₋₆-alquilo; un anillo C₉ o 10-bicíclico, mientras que uno o dos átomos de carbono se reemplazan por átomos de nitrógeno y el sistema de anillo está fijado mediante un átomo de nitrógeno a la estructura básica de la Fórmula 1 y mientras que el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, COO-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, NO₂, halógeno, CN, NHSO₂-C₁₋₆-alquilo, metoxi-fenilo; un grupo seleccionado de NHCH(piridinil)CH₂COO-C₁₋₆-alquilo, NHCH(CH₂O-C₁₋₆-alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con halógeno o CN; o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazol;

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-alquilen-OH, C₂₋₆-alquenilen-OH, C₂₋₆-alquinilen-OH, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-cicloalquilo, CN, CO-piridinilo, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₆-alquilo,

$N(SO_2-C_{1-6}\text{-alquil})(CH_2CON(C_{1-4}\text{-alquilo})_2)$ O- C_{1-6} -alquilo, O-piridinilo, SO_2-C_{1-6} -alquilo, SO_2-C_{1-6} -alquilen-OH, SO_2-C_{3-6} -cicloalquilo, SO_2 -piperidinilo, SO_2NH-C_{1-6} -alquilo, $SO_2N(C_{1-6}\text{-alquilo})_2$, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, NHC_{1-6} -alquilo y $=O$;

$R^{1.1.1}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-6} -haloalquilo, $CH_2CON(C_{1-6}\text{-alquilo})_2$, CH_2CO -azetindinilo, C_{1-6} -alquilen- C_{3-6} -cicloalquilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahidrofuranilo, CH_2 -furanilo, C_{1-6} -alquilen-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con C_{1-6} -alquilo;

$R^{1.1.2}$ H, C_{1-6} -alquilo, SO_2C_{1-6} -alquilo; o

$R^{1.1.1}$ y $R^{1.1.2}$ juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un N u O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, C_{1-4} -alquilen-OH, OH, $=O$; o

$R^{1.1}$ es fenilo, en donde dos residuos adyacentes forman juntos un anillo aromático o no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, S o SO_2 en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con C_{1-4} -alquilo u $=O$;

$R^{1.2}$ se selecciona de heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alqueno, C_{2-6} -alquinilo, C_{3-6} -cicloalquilo, CH_2COO-C_{1-6} -alquilo, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, $COR^{1.2.3}$, $COO-C_{1-6}$ -alquilo, $CONH_2$, O- C_{1-6} -alquilo, halógeno, CN, $SO_2N(C_{1-6}\text{-alquilo})_2$ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo; heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros que contiene de manera independiente entre sí otros dos N, O, S o SO_2 en reemplazo de un átomo de carbono del anillo; un anillo C_9 o 10 -bicíclico aromático o no aromático, mientras que uno o dos átomos de carbono se reemplazan por N, O o S, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en $N(C_{1-6}\text{-alquilo})_2$, $CONH-C_{1-6}$ -alquilo, $=O$; un anillo no aromático heterocíclico, opcionalmente sustituido con piridinilo; 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con $NHCO-C_{1-6}$ -alquilo,

$R^{1.2.1}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilen- C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-4} -alquilen-fenilo, C_{1-4} -alquilen-furanilo, C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-4} -alquilen-O- C_{1-4} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo o un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis

miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

R^{1.2.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo;

R^{1.2.3} se selecciona de un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo;

R^{1.3} se selecciona de fenilo, heteroarilo o indolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, fenilo, heteroarilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilen-fenilo, C₁₋₆-alquilen-naftilo y C₁₋₆-alquilen-heteroarilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno;

R³ se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo;

R⁴ se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo; o

R³ y R⁴ juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0022] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1 (anterior), en donde

A es CH₂, O o N-C₁₋₄-alquilo;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; NHCH₂-R^{1.3}; en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenilo, C₂₋₆-alquinilo, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-alquilen-OH, C₂₋₆-alquilen-OH, C₂₋₆-alquinilen-OH, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-cicloalquilo, CN, CO-piridinilo, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₆-alquilo, N(SO₂-C₁₋₆-alquil)(CH₂CON(C₁₋₄-alquilo)₂) O-C₁₋₆-alquilo, O-piridinilo, SO₂-C₁₋₆-alquilo, SO₂-C₁₋₆-alquilen-OH, SO₂-C₃₋₆-cicloalquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-C₁₋₆-alquilo, SO₂N(C₁₋₆-alquilo)₂, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, NHC₁₋₆-alquilo, =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₆-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂, CH₂CO-azetindinilo, C₁₋₆-alquilen-C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofurano, CH₂-furanilo, C₁₋₆-alquilen-OH o tiadiazolilo,

opcionalmente sustituido con C₁₋₆-alquilo;

R^{1.1.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, SO₂C₁₋₆-alquilo;

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un N u O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₄-alquilen-OH, OH, =O;
o

R^{1.1} se selecciona de fenilo, en donde dos residuos adyacentes forman juntos un anillo aromático o no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄-alquilo u =O;

R^{1.2} se selecciona de heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno, C₂₋₆-alquino, C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂COO-C₁₋₆-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-C₁₋₆-alquilo, CONH₂, O-C₁₋₆-alquilo, halógeno, CN, SO₂N(C₁₋₄-alquilo)₂ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo; heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros que contiene de manera independiente entre sí dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo; en donde

R^{1.2.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilen-C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilen-fenilo, C₁₋₄-alquilen-furanilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilen-O-C₁₋₄-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo o un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

R^{1.2.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo;

R^{1.2.3} se selecciona de un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo;

R^{1.3} se selecciona de fenilo, heteroarilo o indolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, fenilo, heteroarilo; donde en algunos casos R^{1.3} se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo u

oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, fenilo, pirrolidinilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilen-fenilo, C₁₋₆-alquilen-naftilo y C₁₋₆-alquilen-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno;

R³ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo; o

R³ y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0023] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1 (anterior), en donde

A es CH₂, O o N-C₁₋₄-alquilo;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alqueno, C₂₋₆-alquino, C₁₋₆-haloalquilo, C₁₋₆-alquilen-OH, C₂₋₆-alquilen-OH, C₂₋₆-alquinen-OH, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-cicloalquilo, CN, CO-piridinilo, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₆-alquilo, N(SO₂-C₁₋₆-alquil)(CH₂CON(C₁₋₄-alquilo)₂) O-C₁₋₆-alquilo, O-piridinilo, SO₂-C₁₋₆-alquilo, SO₂-C₁₋₆-alquilen-OH, SO₂-C₃₋₆-cicloalquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-C₁₋₆-alquilo, SO₂N(C₁₋₆-alquilo)₂, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, NHC₁₋₆-alquilo, =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₆-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂, CH₂CO-azetindinilo, C₁₋₆-alquilen-C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, C₁₋₆-alquilen-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con C₁₋₆-alquilo;

R^{1.1.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, SO₂C₁₋₆-alquilo;

o **R^{1.1.1}** y **R^{1.1.2}** juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un N u O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₄-alquilen-OH, OH, =O; o

R^{1.1} es fenilo, en donde dos residuos adyacentes forman juntos un anillo

aromático o no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con C₁₋₄-alquilo u =O;

R² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilen-fenilo, C₁₋₆-alquilen-naftilo y C₁₋₆-alquilen-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno;

R³ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo; o

R³ y R⁴ juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0024] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o N-C₁₋₄-alquilo;

R¹ se selecciona de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; en donde

R^{1.2} se selecciona de heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₂₋₆-alquenoilo, C₂₋₆-alquinilo, C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂COO-C₁₋₆-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COR^{1.2.3}, COO-C₁₋₆-alquilo, CONH₂, O-C₁₋₆-alquilo, halógeno, CN, SO₂N(C₁₋₄-alquilo)₂ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo; heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros que contiene de manera independiente entre sí otros dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo; benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en N(C₁₋₆-alquilo)₂, CONH-C₁₋₆-alquilo, =O; piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo; o 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-C₁₋₆-alquilo,

R^{1.2.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquilen-C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilen-fenilo, C₁₋₄-alquilen-furanilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₄-alquilen-O-C₁₋₄-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo o un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO₂ en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

R^{1.2.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo;

$R^{1.2.3}$ se selecciona de un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO_2 en reemplazo de un átomo de carbono del anillo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilen-fenilo, C_{1-6} -alquilen-naftilo y C_{1-6} -alquilen-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, O- C_{1-6} -alquilo, O- C_{1-6} -haloalquilo, halógeno;

R^3 se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo;

R^4 se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; o

R^3 y R^4 juntos forman un grupo CH_2-CH_2 .

[0025] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1 (anterior), en donde

A es CH_2 , O o N- C_{1-4} -alquilo;

R^1 se selecciona de $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; en donde

$R^{1.2}$ se selecciona de heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo, C_{2-6} -alquenoilo, C_{2-6} -alquinilo, C_{3-6} -cicloalquilo, CH_2COO-C_{1-6} -alquilo, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, $COR^{1.2.3}$, $COO-C_{1-6}$ -alquilo, $CONH_2$, O- C_{1-6} -alquilo, halógeno, CN, $SO_2N(C_{1-4}-alquilo)_2$ o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilo; heteroarilo, opcionalmente sustituido con un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros que contiene de manera independiente entre sí dos N, O, S o SO_2 en reemplazo de un átomo de carbono del anillo;

$R^{1.2.1}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquilen- C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-4} -alquilen-fenilo, C_{1-4} -alquilen-furanilo, C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-4} -alquilen-O- C_{1-4} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo o un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO_2 en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con 4-ciclopropilmetil-piperazinilo

$R^{1.2.2}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo;

$R^{1.2.3}$ se selecciona de un anillo no aromático carbocíclico de cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente y de manera independiente entre sí uno o dos N, O, S o SO_2 en reemplazo de un átomo de carbono del anillo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en C_{1-6} -alquilen-fenilo, C_{1-6} -alquilen-naftilo

y C₁₋₆-alquilen-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno;

R³ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo; o

R³ y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0026] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o N-C₁₋₄-alquilo;

R¹ es NHCH₂-R^{1.3}; en donde

R^{1.3} se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, fenilo, pirrolidinilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilen-fenilo, C₁₋₆-alquilen-naftilo y C₁₋₆-alquilen-tiofenilo; cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno;

R³ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo; o

R³ y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0027] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A se selecciona de CH₂, O o N-C₁₋₄-alquilo;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; NHCH₂-R^{1.3}; NH-C₃₋₆-cicloalquilo, mientras que opcionalmente un átomo de carbono se reemplaza por un átomo de nitrógeno, mientras que el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halógeno, CN, SO₂-C₁₋₆-alquilo, COO-C₁₋₆-alquilo; un anillo C₉ o ₁₀-bicíclico, mientras que uno o dos átomos de carbono se reemplazan por átomos de nitrógeno y el sistema de anillo está fijado mediante un átomo de nitrógeno a la estructura básica de la Fórmula 1 y mientras que el sistema de anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, COO-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, NO₂, halógeno, CN, NHSO₂-C₁₋₆-alquilo, m-metoxifenilo; un grupo seleccionado de

NHCH(piridinil)CH₂COO-C₁₋₆-alquilo, NHCH(CH₂O-C₁₋₆-alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl; o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazolilo; en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-cicloalquilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo, SO₂-C₁₋₆-alquilo, SO₂-C₁₋₆-alquilen-OH, SO₂-C₃₋₆-cicloalquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-C₁₋₆-alquilo, SO₂N(C₁₋₆-alquilo)₂, halógeno, CN, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, NHC₁₋₆-alquilo, y =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₆-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₆-alquilo)₂, CH₂CO-azetindinilo, C₁₋₆-alquilen-C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, C₁₋₆-alquilen-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con C₁₋₆-alquilo;

R^{1.1.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, o SO₂C₁₋₆-alquilo; o

R^{1.1.1} y R^{1.1.2} juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH;

R^{1.2} se selecciona de heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂COO-C₁₋₆-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-C₁₋₆-alquilo, CONH₂, O-C₁₋₆-alquilo, halógeno, CN, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo; benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en N(C₁₋₆-alquilo)₂, CONH-C₁₋₆-alquilo, =O; piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo; y 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-C₁₋₆-alquilo;

R^{1.2.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo;

R^{1.2.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo;

R^{1.3} se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₆-

alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo;

R² se selecciona de C₁₋₆-alquilen-fenilo o C₁₋₆-alquilen-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en halógeno;

R³ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo;

R⁴ se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo; o

R³ y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0100] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; NHCH₂-R^{1.3}; NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, halógeno; NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en SO₂-C₁₋₄-alquilo, COO-C₁₋₄-alquilo; piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NHSO₂-C₁₋₄-alquilo, m-metoxifenilo; dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, COO-C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-haloalquilo, O-C₁₋₄-alquilo, NO₂, halógeno; un grupo seleccionado de NHCH(piridinil)CH₂COO-C₁₋₄-alquilo, NHCH(CH₂O-C₁₋₄-alquil)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl; o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazolilo; en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₄-alquilo)₂, CH₂NHCONH-C₃₋₆-cicloalquilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COO-C₁₋₄-alquilo, O-C₁₋₄-alquilo, SO₂-C₁₋₄-alquilo, SO₂-C₁₋₄-alquilen-OH, SO₂-C₃₋₆-cicloalquilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NH-C₁₋₄-alquilo, SO₂N(C₁₋₄-alquilo)₂, halógeno, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, NHC₁₋₄-alquilo, =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₄-haloalquilo, CH₂CON(C₁₋₄-alquilo)₂, CH₂CO-azetindinilo, C₁₋₄-alquilen-C₃₋₆-cicloalquilo,

CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, C₁₋₄-alquilen-OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con C₁₋₄-alquilo;

R^{1.1.2} se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo, o SO₂C₁₋₄-alquilo; o

R^{1.1.1} y R^{1.1.2} juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona de piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, CH₂COO-C₁₋₄-alquilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COO-C₁₋₄-alquilo, CONH₂, O-C₁₋₄-alquilo, halógeno, CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo; benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en N(C₁₋₄-alquilo)₂, CONH-C₁₋₄-alquilo, =O; piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo; 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCO-C₁₋₄-alquilo;

R^{1.2.1} se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo;

R^{1.2.2} se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo;

R^{1.3} se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₄-alquilo, O-C₁₋₄-haloalquilo;

R² se selecciona de C₁₋₆-alquilen-fenilo o C₁₋₆-alquilen-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-haloalquilo, O-C₁₋₄-haloalquilo, halógeno; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en halógeno;

R³ es H;

R⁴ es H; o

R³ y R⁴ juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0101] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; NHCH₂-R^{1.3}; NH-piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo; NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en t-Bu, NHSO₂-fenilo, NHCONH-fenilo, F; NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en SO₂Me, COO-t-Bu; piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NHSO₂-n-Bu, m-metoxifenilo; dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahydro-quinolinilo o tetrahydro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F, Br; un grupo seleccionado de NHCH(piridinil)CH₂COOMe, NHCH(CH₂OMe)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl; o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazolilo;

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} se selecciona de H, Me, Et, SO₂Me, o SO₂Et, o

R^{1.1.1} y R^{1.1.2} juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona de piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente sustituido; benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada uno opcionalmente

sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NMe₂, CONHMe, =O; 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe, en donde

R^{1.2.1} se selecciona de H, Me;

R^{1.2.2} se selecciona de H, Me;

R^{1.3} se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe, OCHF₂;

R² se selecciona de CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br;

R³ es H;

R⁴ es H; o

R³ y R⁴ juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0102] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1} o NHR^{1.2}, en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, Me, Et, t-Bu, i-Pr, ciclopropilo, CH₂-i-Pr, CH₂-t-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} se selecciona de H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos

seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH;

R^{1.2} se selecciona de piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente sustituido; benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NMe₂, CONHMe, =O; 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe, en donde

R^{1.2.1} se selecciona de H, Me;

R^{1.2.2} se selecciona de H, Me;

R² se selecciona de CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et

R³ es H;

R⁴ es H.

[0103] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; o NHCH₂-R^{1.3};

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, NHMe, =O;

R^{1.1.1} se selecciona de H, Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} se selecciona de H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et,

o R^{1.1.1} y R^{1.1.2} juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o

seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH

R^{1.2} se selecciona de piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente sustituido; benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahydro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NMe₂, CONHMe, =O; 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe, en donde

R^{1.2.1} se selecciona de H, Me;

R^{1.2.2} se selecciona de H, Me;

R^{1.3} se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe, OCHF₂;
R² se selecciona de CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

o R³ y R⁴ juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0104] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1};

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, NHMe,

=O; en donde

$R^{1.1.1}$ se selecciona de H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH_2 -Pr, CH_2 -Bu, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2CHF_2 , CH_2CONMe_2 , CH_2CO -azetindinilo, CH_2 -ciclopropilo, CH_2 -ciclobutilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahydrofuranilo, CH_2 -furanilo, CH_2CH_2OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

$R^{1.1.2}$ se selecciona de H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et

o $R^{1.1.1}$ y $R^{1.1.2}$ juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH_2OH ;

R^2 se selecciona de CH_2 -fenilo o CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, Et; o CH_2 -tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br;

R^3 es H;

R^4 es H;

o R^3 y R^4 juntos forman un grupo CH_2-CH_2 .

[0105] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH_2 , O o NMe

R^1 se selecciona de $NHR^{1.1}$, $NMeR^{1.1}$; en donde

$R^{1.1}$ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF_3 , CH_2CONMe_2 , $CH_2NHCONH$ -ciclohexilo, CN, $CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}$, COOMe, COOEt, OMe, SO_2Me , $SO_2CH_2CH_2OH$, SO_2Et , SO_2 -ciclopropilo, SO_2 -piperidinilo, SO_2NHEt , SO_2NMeEt , F, Cl, CO-morfolinilo, CH_2 -piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, NHMe, =O; en donde

$R^{1.1.1}$ se selecciona de H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH_2 -Pr, CH_2 -Bu, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2CHF_2 , CH_2CONMe_2 , CH_2CO -azetindinilo, CH_2 -ciclopropilo, CH_2 -ciclobutilo, CH_2 -piranilo, CH_2 -tetrahydrofuranilo, CH_2 -furanilo, CH_2CH_2OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

$R^{1.1.2}$ se selecciona de H, Me, Et, SO_2Me , SO_2Et

o $R^{1.1.1}$ y $R^{1.1.2}$ juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o

seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH;

R² se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

R⁴ es H.

[0106] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, NHMe, =O;

y R^{1.1.1} y R^{1.1.2} juntos forman un anillo carbocíclico de cuatro, cinco o seis miembros, el cual contiene opcionalmente un O en reemplazo de un átomo de carbono del anillo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₂OH;

R² se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

R⁴ es H.

[0107] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, F, Cl; en donde

R^{1.1.1} se selecciona de H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahydrofuranilo,

CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} se selecciona de H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

R² se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

R⁴ es H.

[0108] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt; en donde

R^{1.1.1} se selecciona de H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo, CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} se selecciona de H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

R² se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

R⁴ es H.

[0109] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.1}, NMeR^{1.1}; en donde

R^{1.1} es fenilo, opcionalmente sustituido con un residuo seleccionado del grupo que consiste en Me, Et, t-Bu, CF₃, CH₂CONMe₂, CH₂NHCONH-ciclohexilo, CN, CONR^{1.1.1}R^{1.1.2}, COOMe, COOEt, OMe, SO₂Me, SO₂CH₂CH₂OH, SO₂Et, SO₂-ciclopropilo, SO₂-piperidinilo, SO₂NHEt, SO₂NMeEt, F, Cl, y adicionalmente con un residuo seleccionado del grupo que consiste en CO-morfolinilo, CH₂-piridinilo, o imidazolidinilo, piperidinilo, oxazinanilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, NHMe, =O; en donde

R^{1.1.1} se selecciona de H, Me, Et, Bu, Pr, ciclopropilo, CH₂-Pr, CH₂-Bu, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂CHF₂, CH₂CONMe₂, CH₂CO-azetindinilo, CH₂-ciclopropilo, CH₂-ciclobutilo, CH₂-piranilo, CH₂-tetrahidrofuranilo,

CH₂-furanilo, CH₂CH₂OH o tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con Me;

R^{1.1.2} se selecciona de H, Me, Et, SO₂Me, SO₂Et;

R² se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación;

R³ es H;

R⁴ es H.

[0110] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; en donde

R^{1.2} se selecciona de piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente sustituido; benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NMe₂, CONHMe, =O; 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe, en donde

R^{1.2.1} se selecciona de H, Me;

R^{1.2.2} se selecciona de H, Me;

R² se selecciona de CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

o R³ y R⁴ juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0111] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH₂, O o NMe;

R¹ se selecciona de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; en donde

R^{1.2} se selecciona de piridinilo, piridazinilo, pirrolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, n-Pr, i-Pr, Bu, ciclopropilo, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo

o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente sustituido; en donde

$R^{1.2.1}$ se selecciona de H, Me;

$R^{1.2.2}$ se selecciona de H, Me;

R^2 se selecciona de CH_2 -fenilo o CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, Et; o CH_2 -tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br;

R^3 es H;

R^4 es H;

o R^3 y R^4 juntos forman un grupo CH_2-CH_2 .

[0112] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH_2 , O o NMe;

R^1 se selecciona de $NHCH_2-R^{1.3}$; en donde

$R^{1.3}$ se selecciona de fenilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirimidinilo, indolilo u oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, Pr, ciclopentilo, OMe, $OCHF_2$;

R^2 se selecciona de CH_2 -fenilo o CH_2 -naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH_3 , CF_3 , OCF_3 , F, Cl, Br, Et; o CH_2 -tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br;

R^3 es H;

R^4 es H;

o R^3 y R^4 juntos forman un grupo CH_2-CH_2 .

[0113] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde

A es CH_2 , O o NMe;

R^1 se selecciona de NH-piperidinilo, opcionalmente sustituido con piridinilo; NH-ciclohexilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en t-Bu, $NHSO_2$ -fenilo, $NHCONH$ -fenilo, F; NH-pirrolidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en SO_2Me , COO -t-Bu; piperidinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en $NHSO_2$ -n-Bu, m-metoxifenilo; dihidro-indolilo, dihidro-isoindolilo, tetrahidro-quinolinilo o tetrahidro-isoquinolinilo, opcionalmente sustituido

con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, COOMe, CF₃, OMe, NO₂, F, Br; un grupo seleccionado de NHCH(piridinil)CH₂COOMe, NHCH(CH₂OMe)-benzoimidazolilo, opcionalmente sustituido con Cl; o 1-aminociclopentilo, opcionalmente sustituido con metil-oxadiazolilo;

R² se selecciona de CH₂-fenilo o CH₂-naftilo, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en CH₃, CF₃, OCF₃, F, Cl, Br, Et; o CH₂-tiofenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Cl, Br;

R³ es H;

R⁴ es H;

o **R**³ y **R**⁴ juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

[0114] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde **A** es CH₂, O o NMe, **R**¹ se selecciona de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; **R**³ es H; **R**⁴ es y **R**^{1.2} se selecciona de piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, i-Pr, n-Bu, ciclopropilo, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}, COOMe, COOEt, CONH₂, OMe, Cl, Br CO-pirrolidinilo, CO-morfolinilo o pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, cada Me opcionalmente sustituido; pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, COOMe, COOEt; pirazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, ciclopropilo, COOEt, CO-pirrolidinilo; isoxazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en t-Bu, COOEt; tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, CH₂COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}; tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en COOEt; benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NMe₂, CONHMe, =O; o 4,5-dihidro-nafto[2,1-d]tiazol, opcionalmente sustituido con NHCOMe, y

R^{1.2.1} se selecciona de H o Me;

R^{1.2.2} se selecciona de H o Me.

[0115] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde **A** es CH₂, O o NMe, **R**¹ se selecciona de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² se define como en la Tabla 1 que se

muestra a continuación; R^3 es H; R^4 es y $R^{1.2}$ se selecciona de piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, i-Pr, n-Bu, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, COOMe, COOEt, $CONH_2$, OMe, Cl, Br; pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, COOMe, COOEt; pirazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, ciclopropilo, COOEt, CO-pirrolidinilo; isoxazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en t-Bu, COOEt; tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$; tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en COOEt; benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NMe_2 , $CONHMe$, =O; y

$R^{1.2.1}$ es H o Me;

$R^{1.2.2}$ es H o Me.

[0116] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde **A** es CH_2 , O o NMe, R^1 se selecciona de $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; R^2 se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; R^3 es H; R^4 es H; $R^{1.2}$ es piridinilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, i-Pr, n-Bu, $CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}$, COOMe, COOEt, $CONH_2$, OMe, Cl, Br; $R^{1.2.1}$ es H o Me y $R^{1.2.2}$ es H o Me;

A es CH_2 , O o NMe, R^1 se selecciona de $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; R^2 se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; R^3 es H; R^4 es H; $R^{1.2}$ es pirrolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, COOMe, COOEt; $R^{1.2.1}$ es H o Me y $R^{1.2.2}$ es H o Me;

A es CH_2 , O o NMe, R^1 se selecciona de $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; R^2 se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; R^3 es H; R^4 es H; $R^{1.2}$ es pirazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, Et, ciclopropilo, COOEt, CO-pirrolidinilo; $R^{1.2.1}$ es H o Me y $R^{1.2.2}$ es H o Me;

A es CH_2 , O o NMe, R^1 se selecciona de $NHR^{1.2}$, $NMeR^{1.2}$; R^2 se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; R^3 es H; R^4 es H; $R^{1.2}$ es isoxazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en t-Bu, COOE; $R^{1.2.1}$ es H o Me y $R^{1.2.2}$ es H o Me;

A es CH₂, O o NMe, **R**¹ se selecciona de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; **R**³ es H; **R**⁴ es H; **R**^{1.2} es tiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en Me, n-Pr, i-Pr, Bu, COOMe, COOEt, CONR^{1.2.1}R^{1.2.2}; **R**^{1.2.1} es H o Me y **R**^{1.2.2} es H o Me;

A es CH₂, O o NMe, **R**¹ se selecciona de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; **R**³ es H; **R**⁴ es H; **R**^{1.2} es tiadiazolilo, opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en COOEt; **R**^{1.2.1} es H o Me y **R**^{1.2.2} es H o Me; o

A es CH₂, O o NMe, **R**¹ se selecciona de NHR^{1.2}, NMeR^{1.2}; **R**² se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; **R**³ es H; **R**⁴ es H; **R**^{1.2} es benzotiazolilo, indazolilo, dihidro-indolilo, indanilo, tetrahidro-quinolinilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos residuos seleccionados del grupo que consiste en NMe₂, CONHMe, =O; **R**^{1.2.1} es H o Me y **R**^{1.2.2} es H o Me.

[0117] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde todos los grupos se definen como se indicó anteriormente a excepción de que **R**^{1.3} se selecciona de fenilo, opcionalmente sustituido con OCHF₂; pirazolilo, opcionalmente sustituido con Me o Et; isoxazolilo, opcionalmente sustituido con Pr; pirimidinilo, opcionalmente sustituido con dos OMe; indolilo; u oxadiazolilo, opcionalmente sustituido con ciclopentilo.

[0118] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde todos los grupos se definen como se indicó anteriormente a excepción de que **A** es CH₂.

[0119] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde todos los grupos se definen como se indicó anteriormente a excepción de que **A** es O.

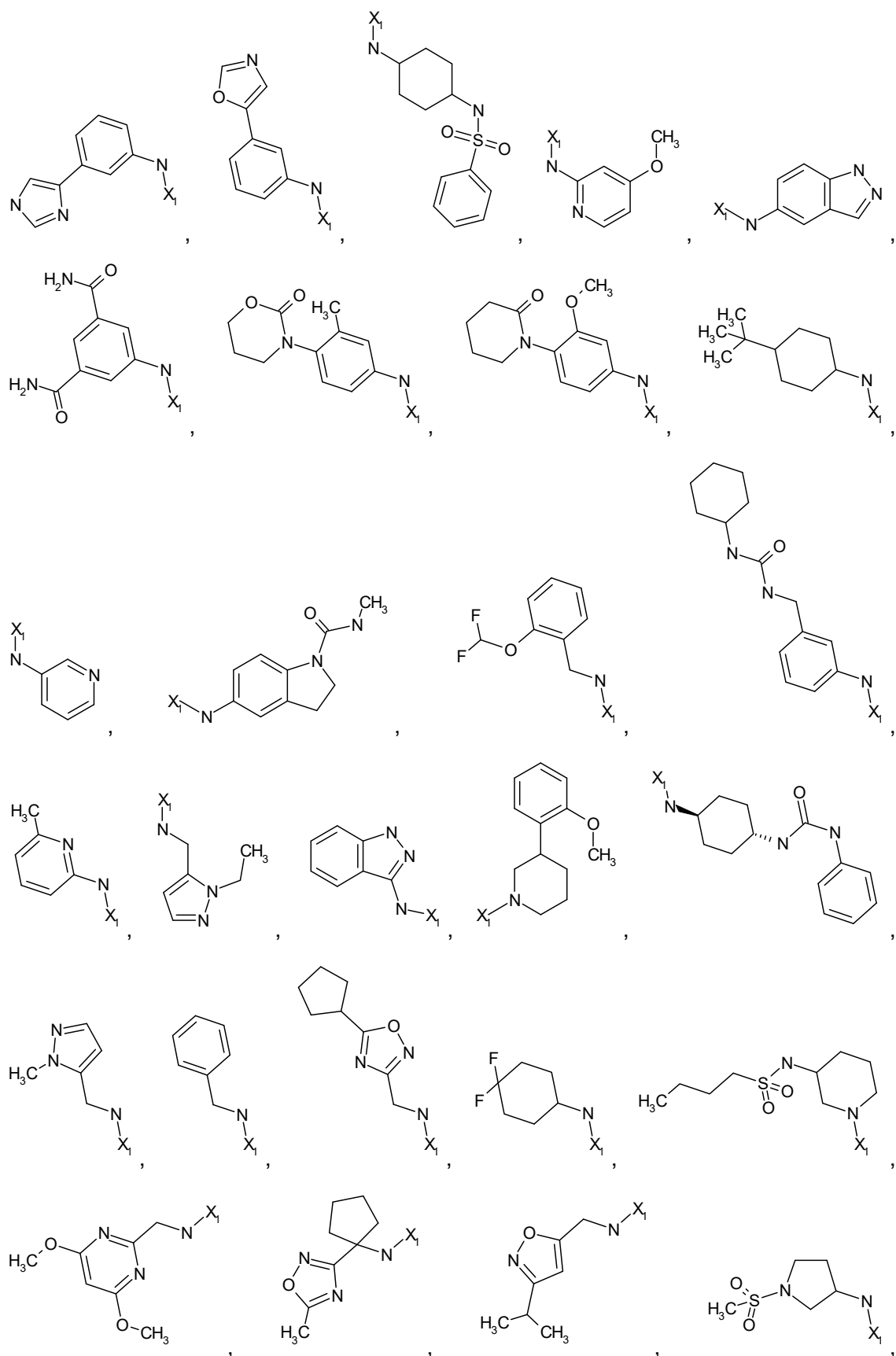
[0120] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde todos los grupos se definen como se indicó anteriormente a excepción de que **A** es NMe.

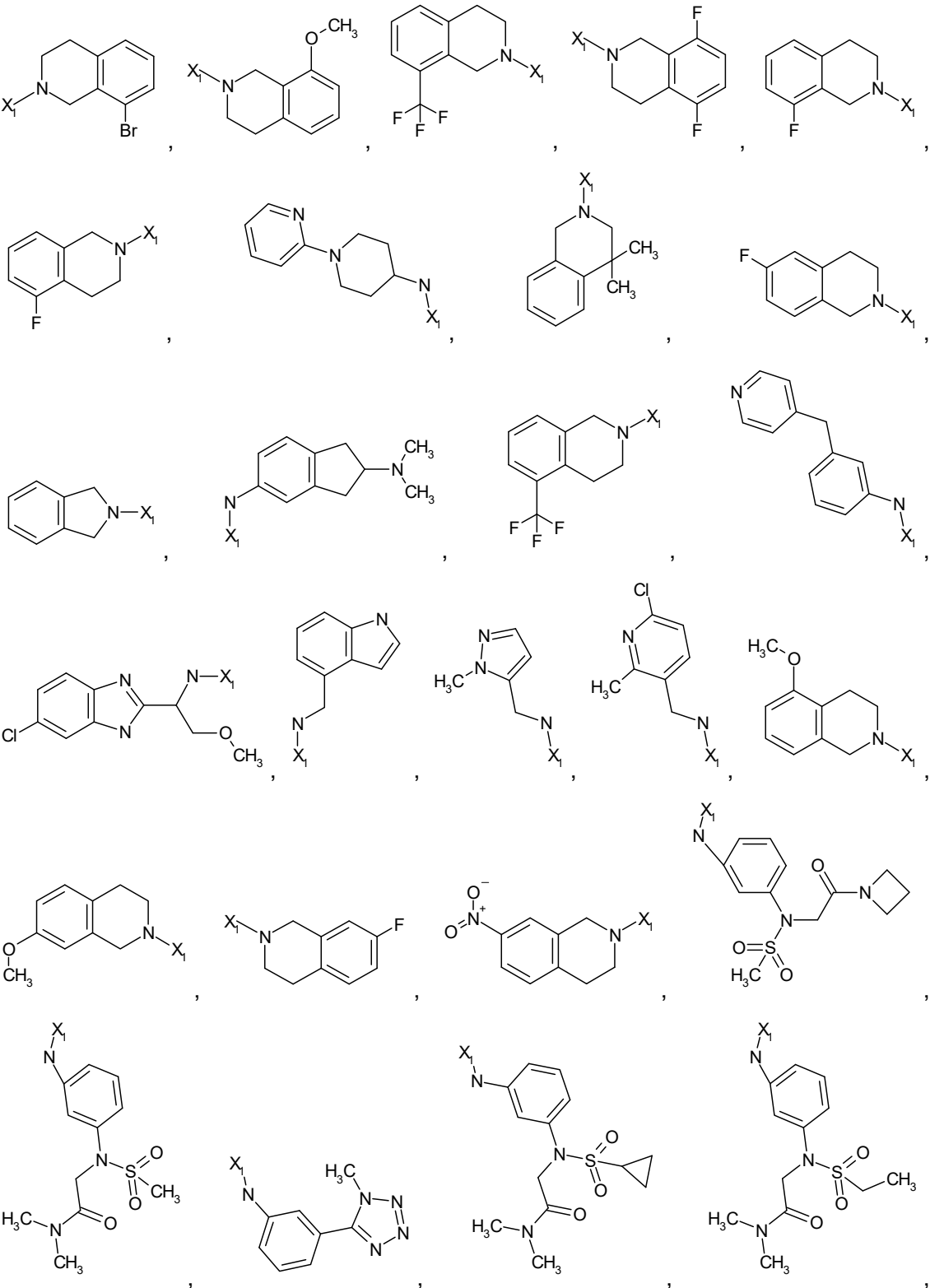
[0121] Otra forma de realización de la presente invención son compuestos de la Fórmula 1, en donde

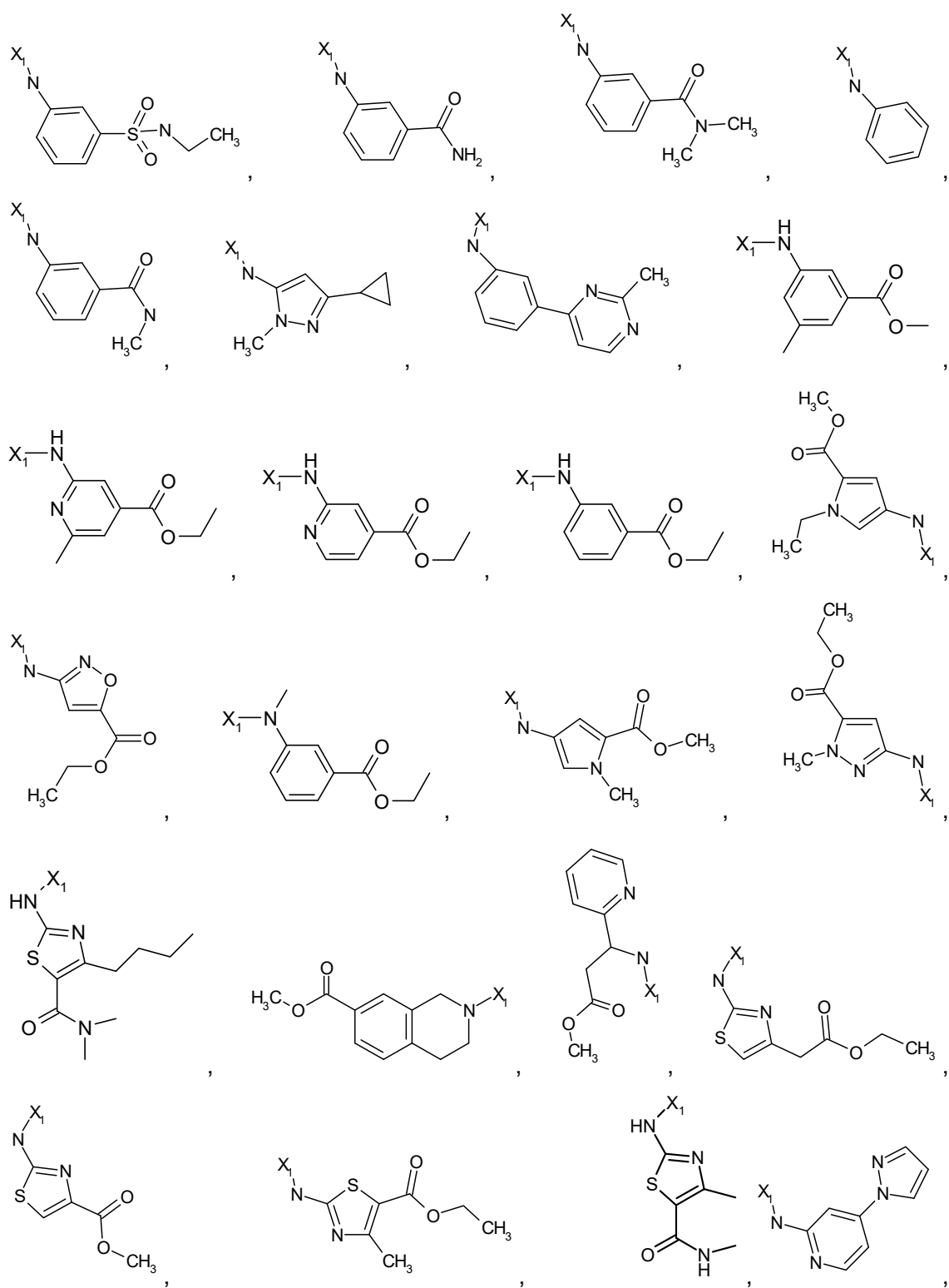
A es CH₂, O o NMe;

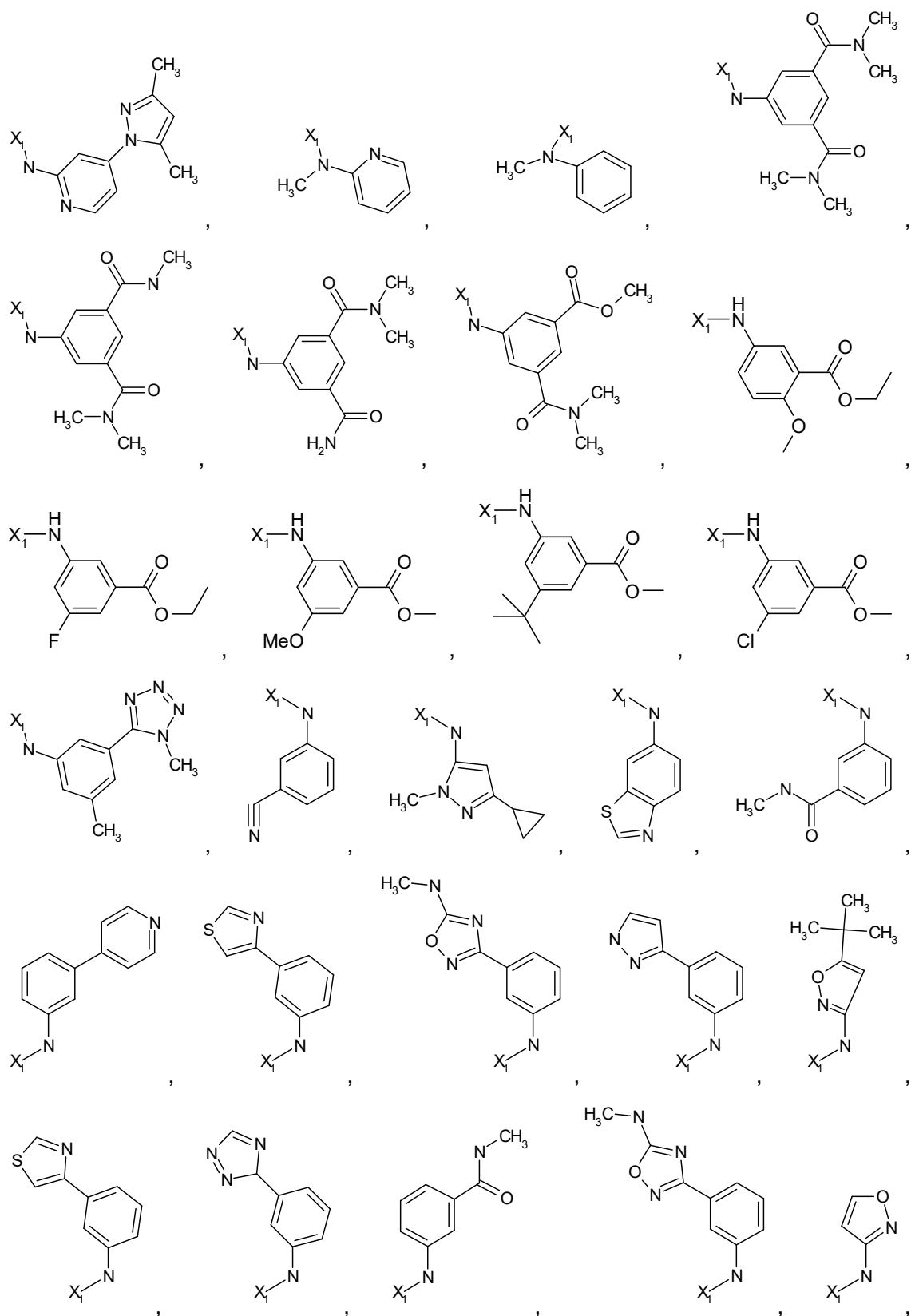
R¹ se selecciona de

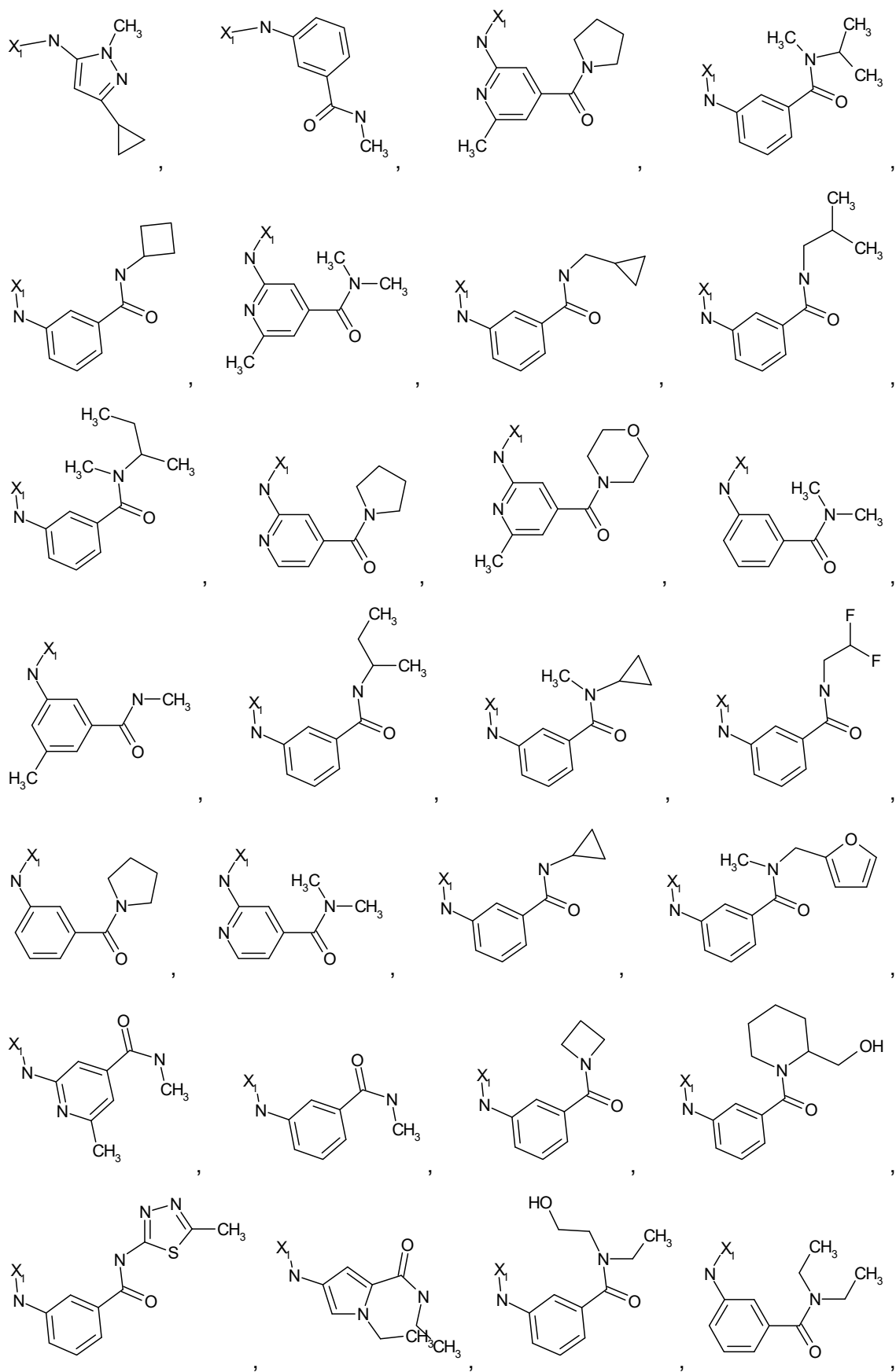


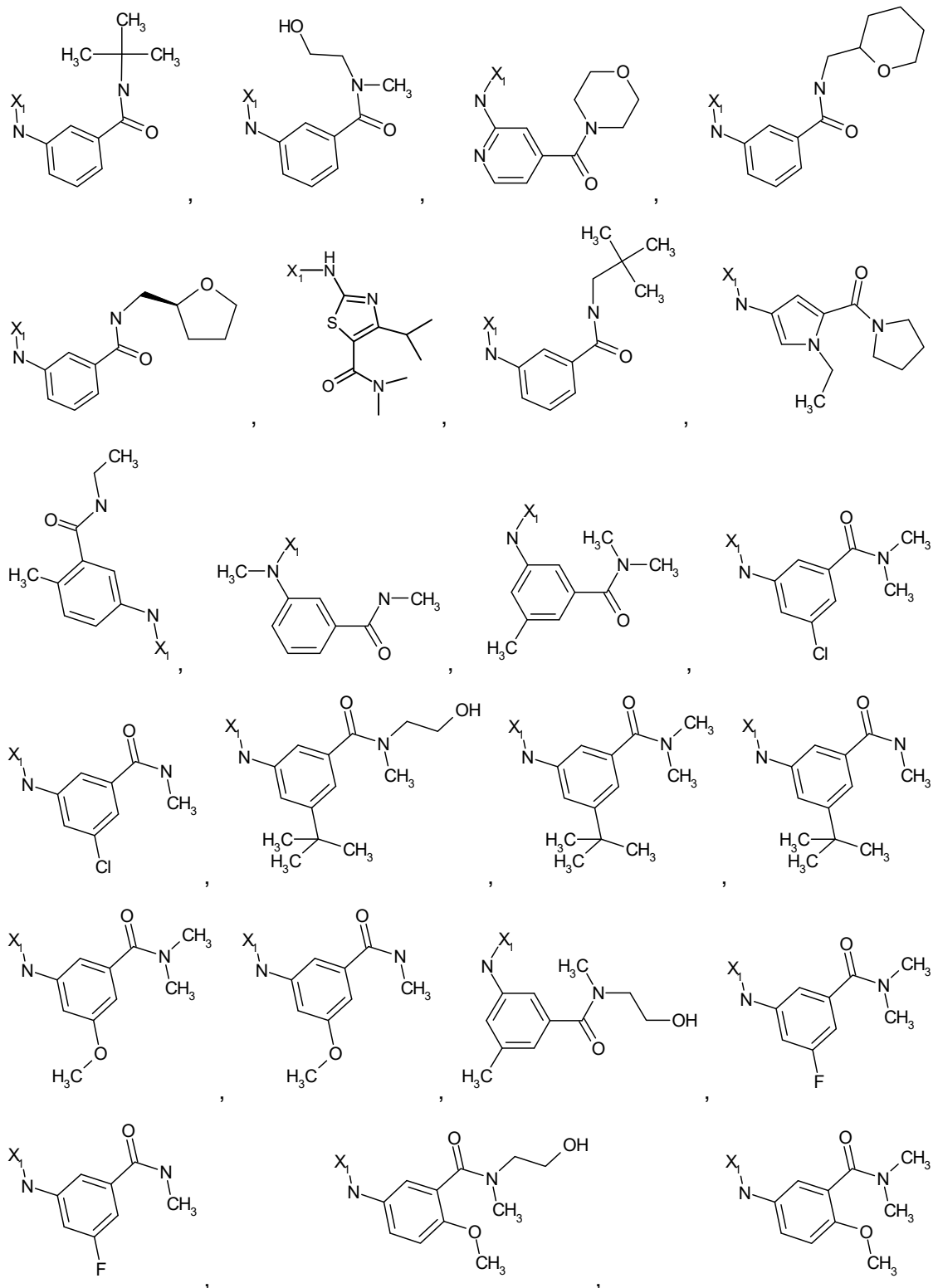


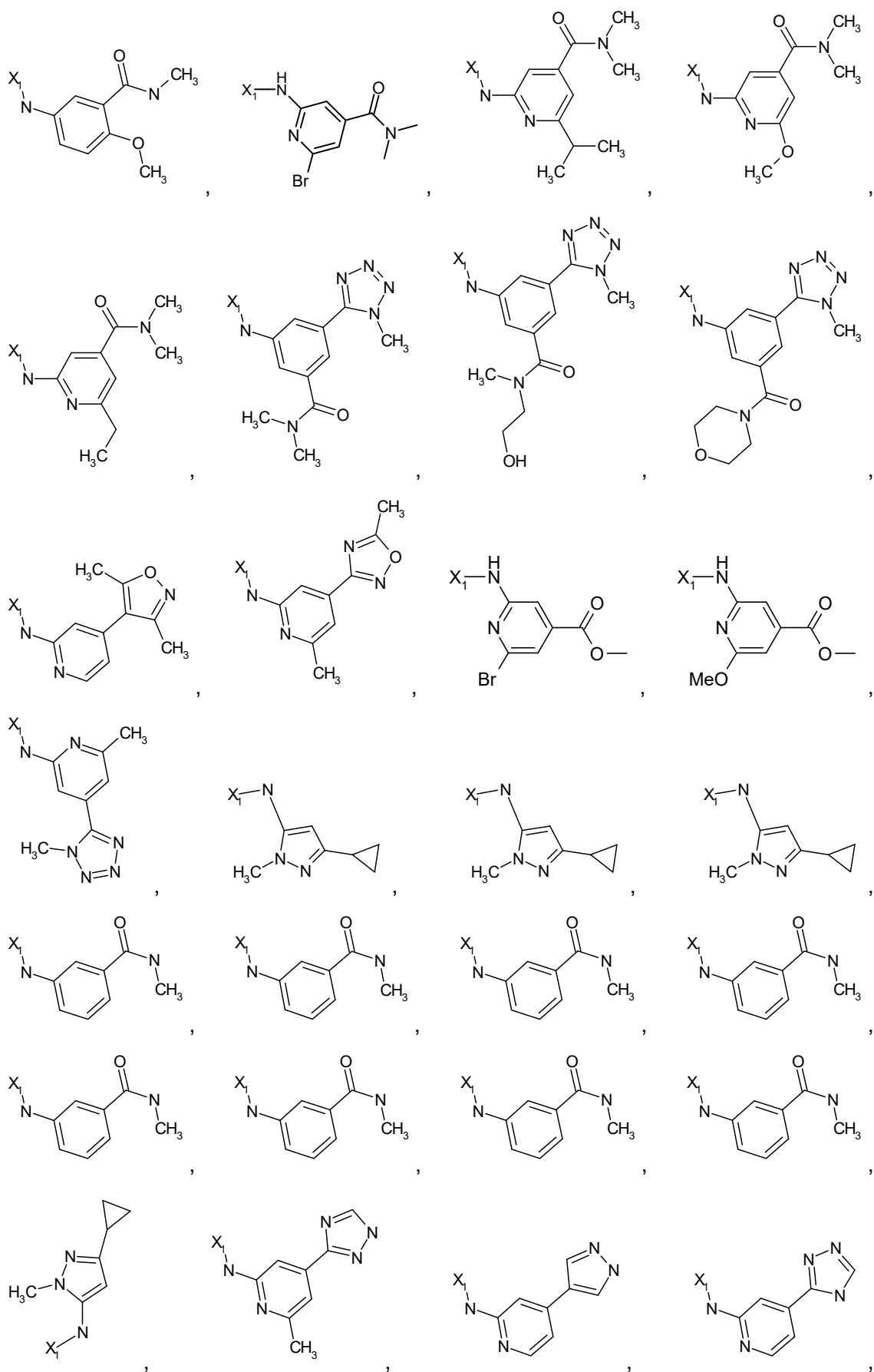


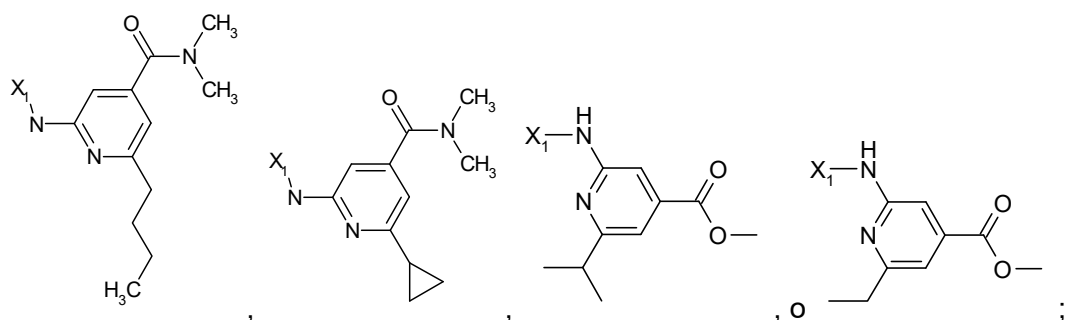




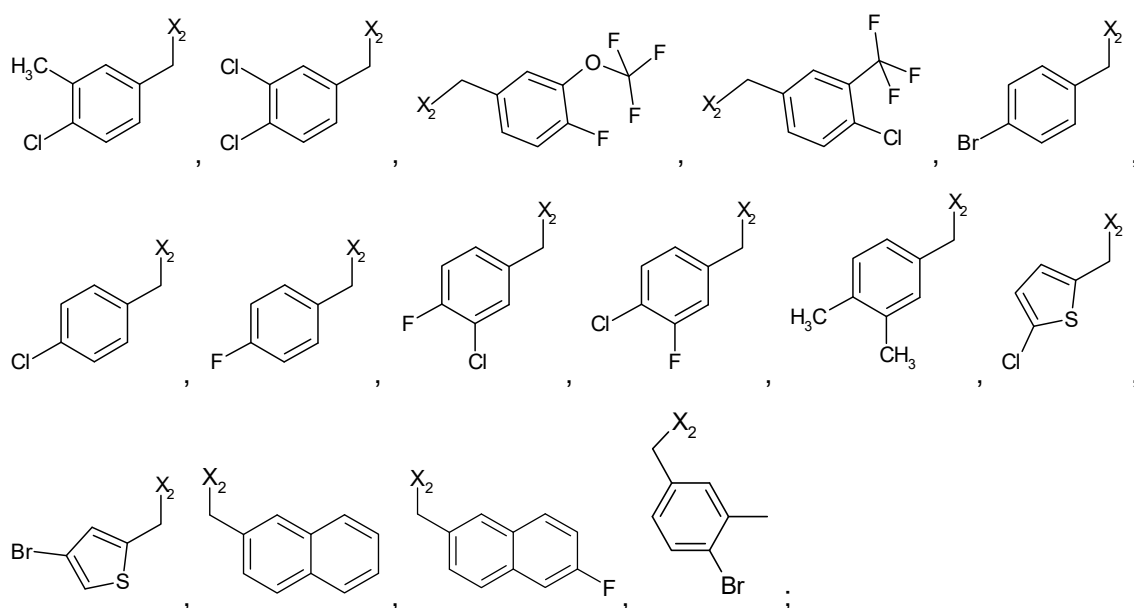








R² se selecciona de

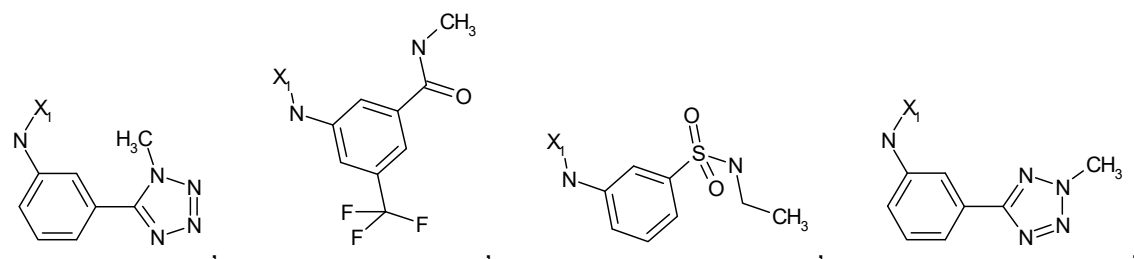


R³ es H;

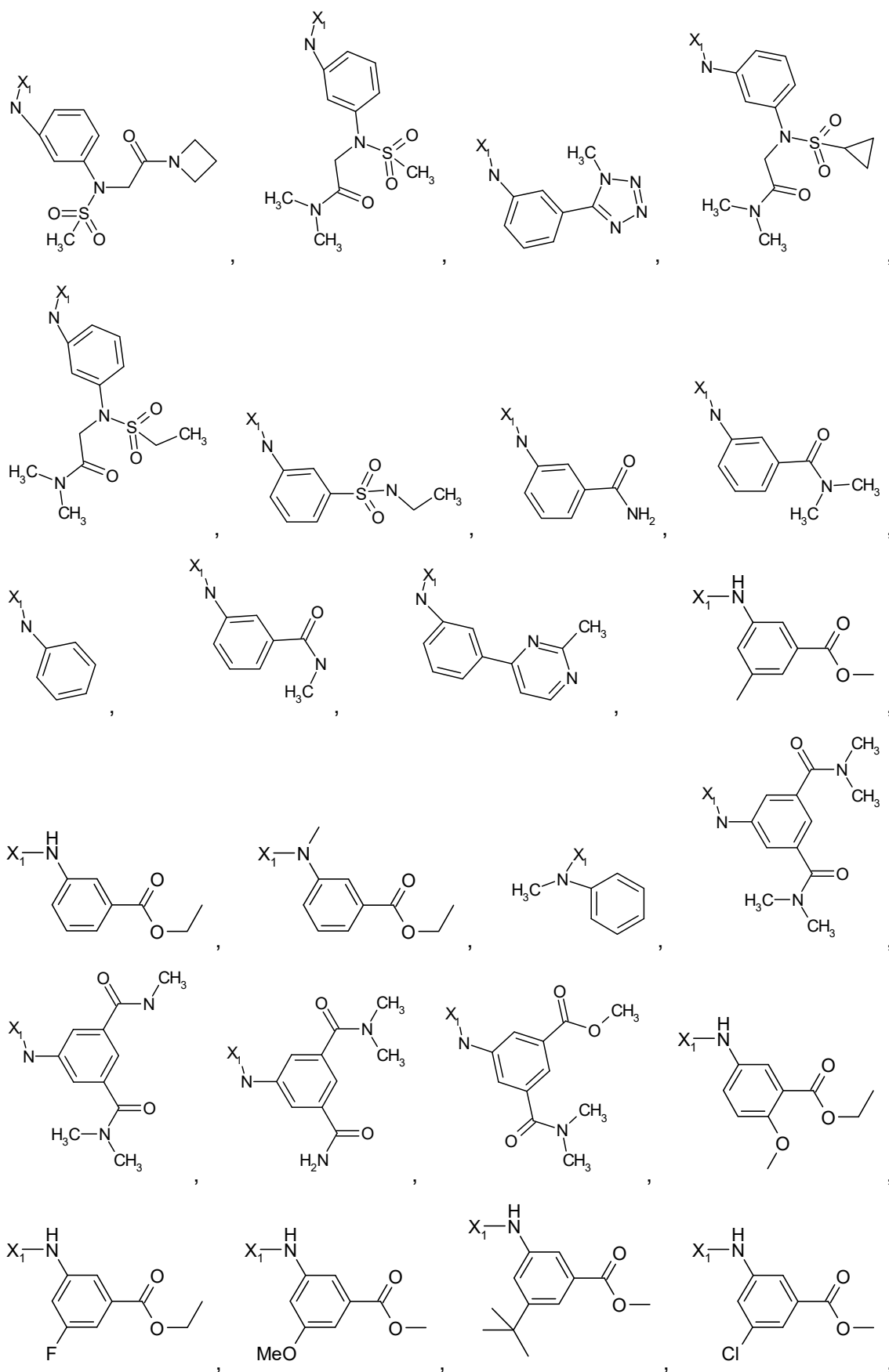
R⁴ es H;

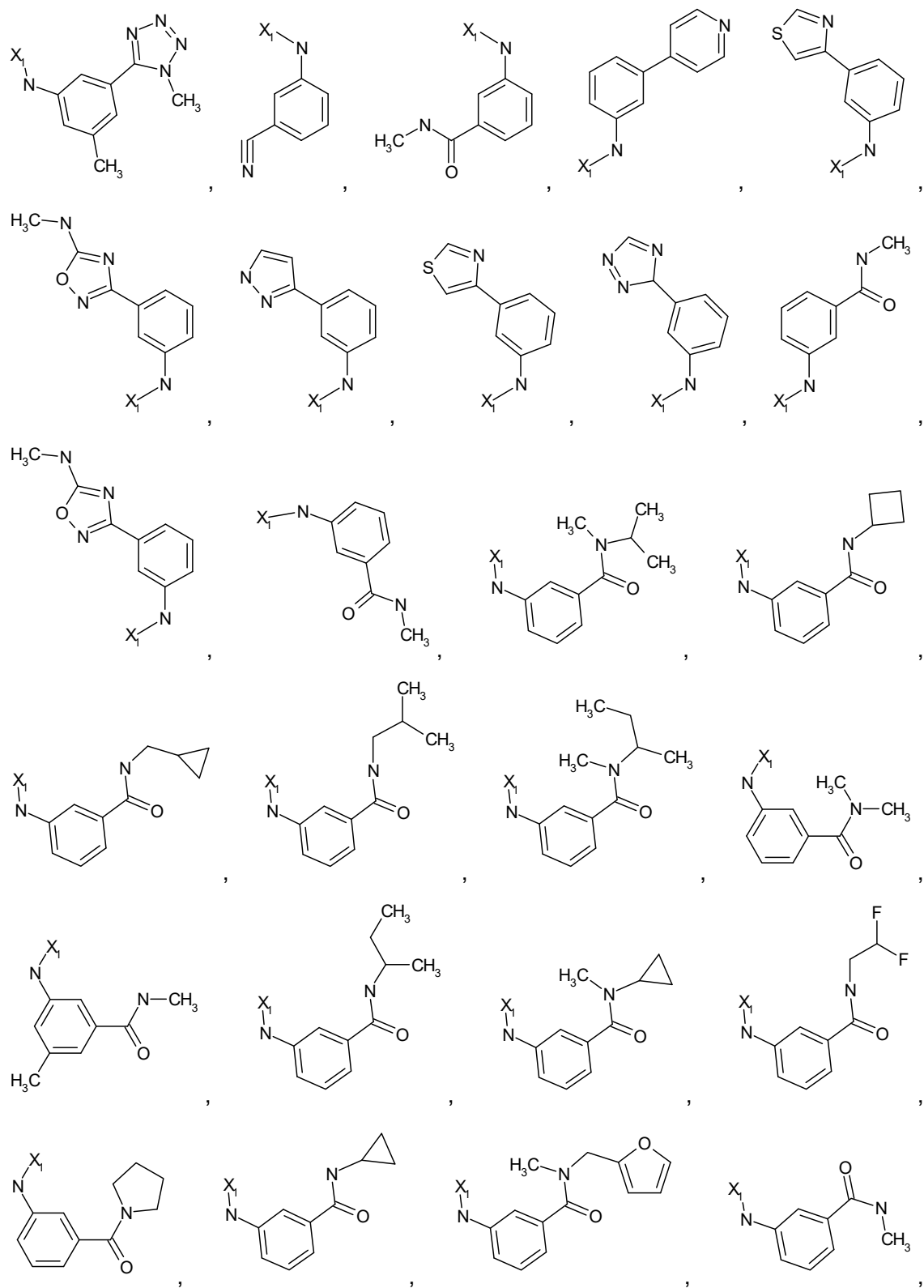
o **R³** y **R⁴** juntos forman un grupo CH₂-CH₂.

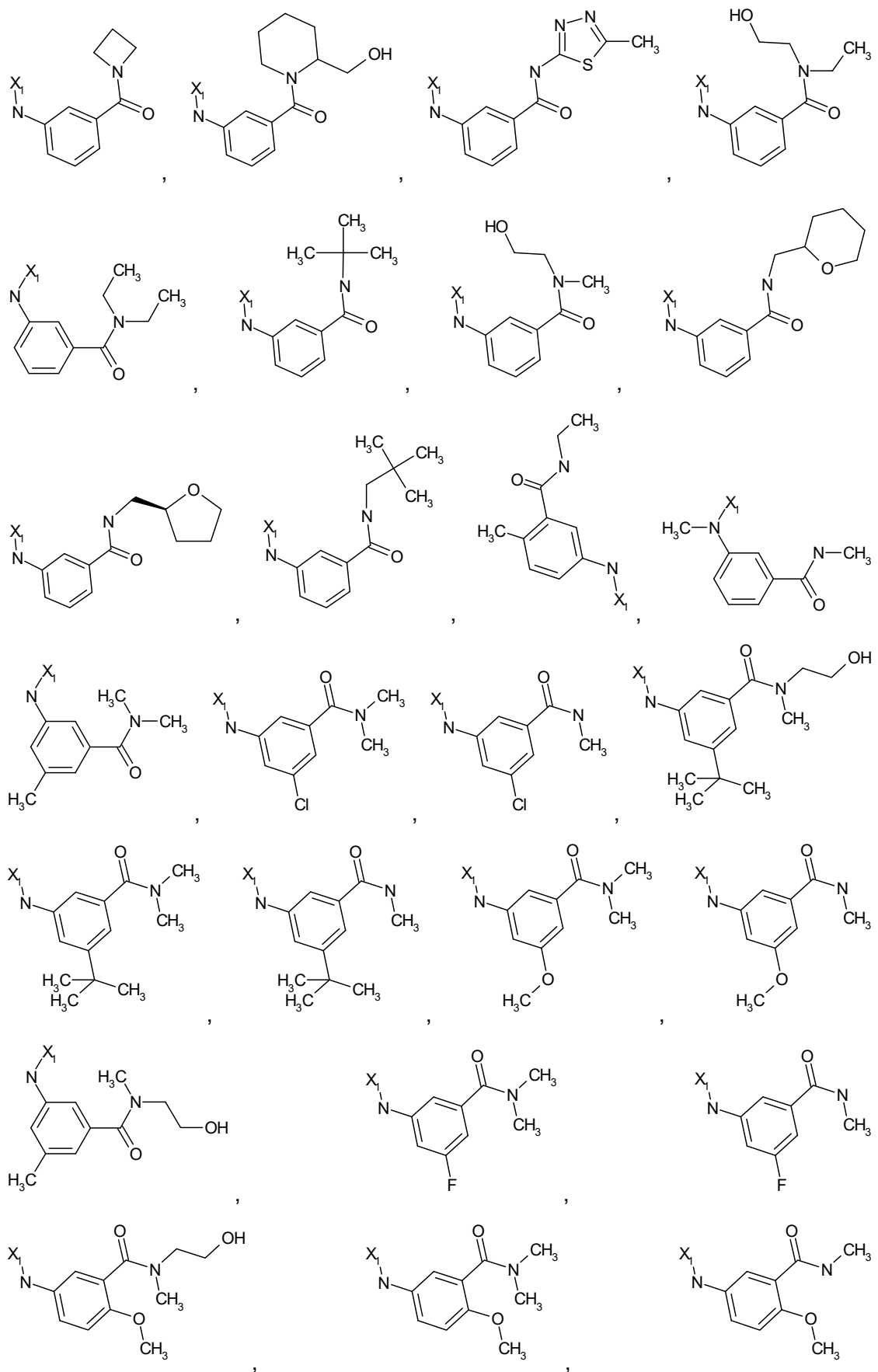
[0122] Otra forma de realización de la presente invención son compuestos de la Fórmula 1, en donde **A** se define como se indicó anteriormente; **R³** es H; **R⁴** es H; y **R²** se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; y **R¹** se selecciona de

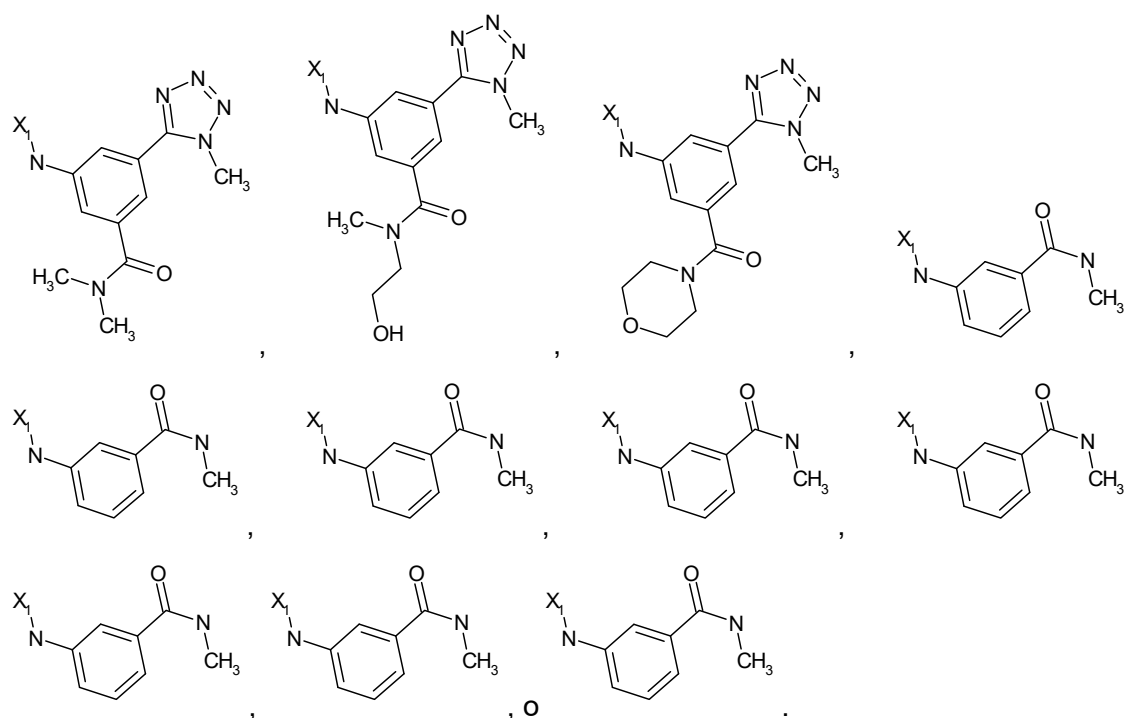




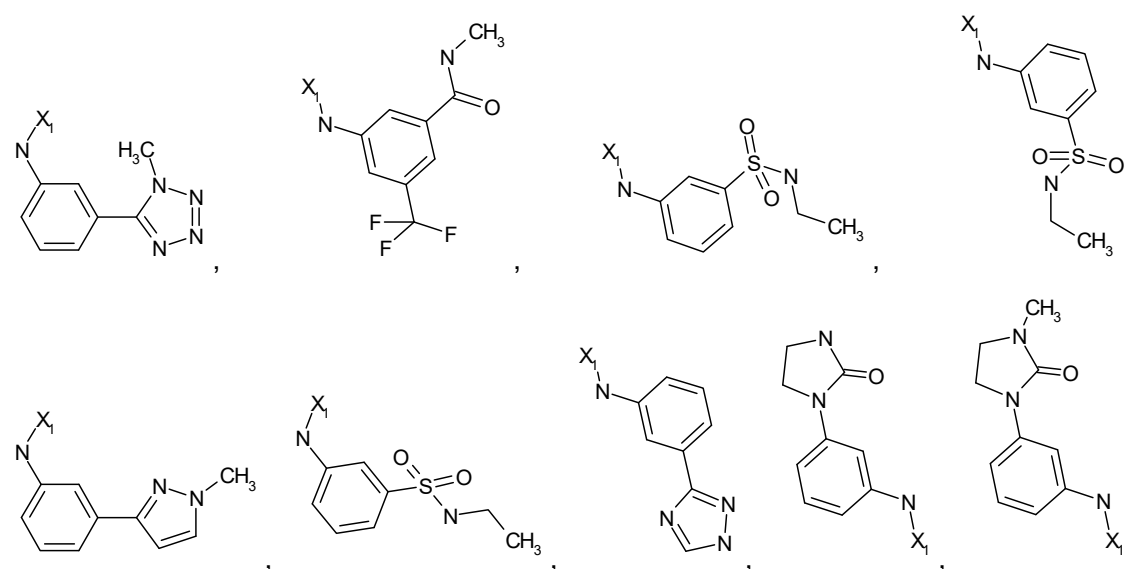


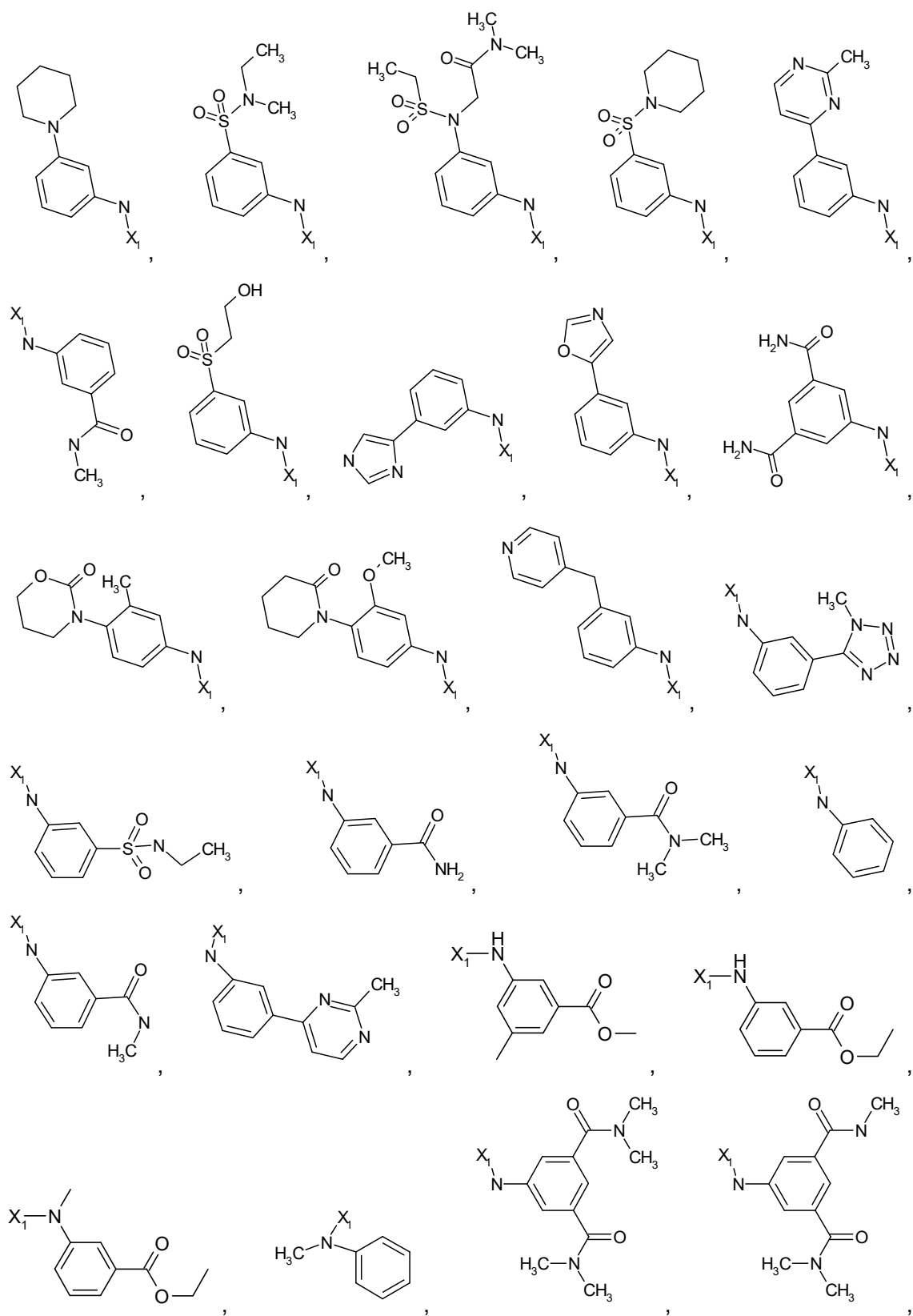






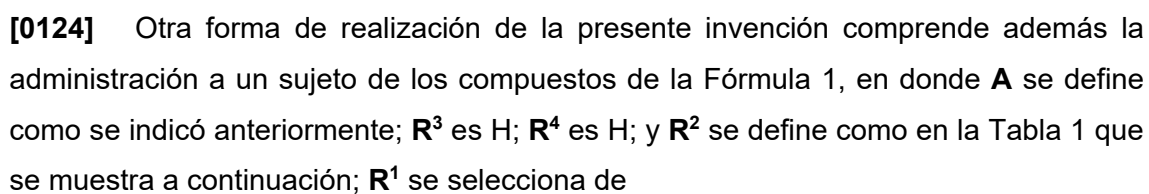
[0123] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde **A** se define como se indicó anteriormente; **R³** es H; **R⁴** es H; y **R²** se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; y **R¹** se selecciona de

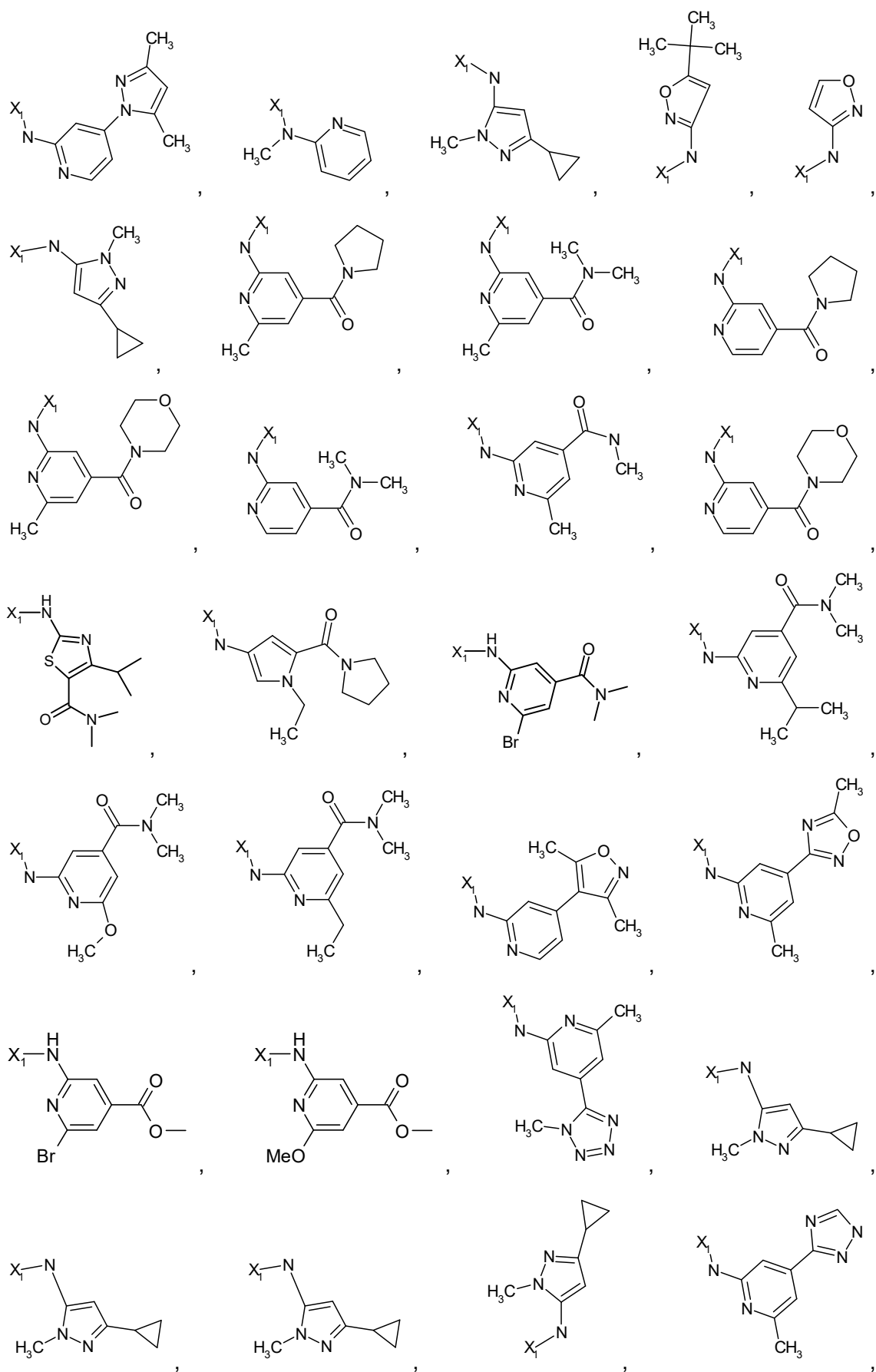


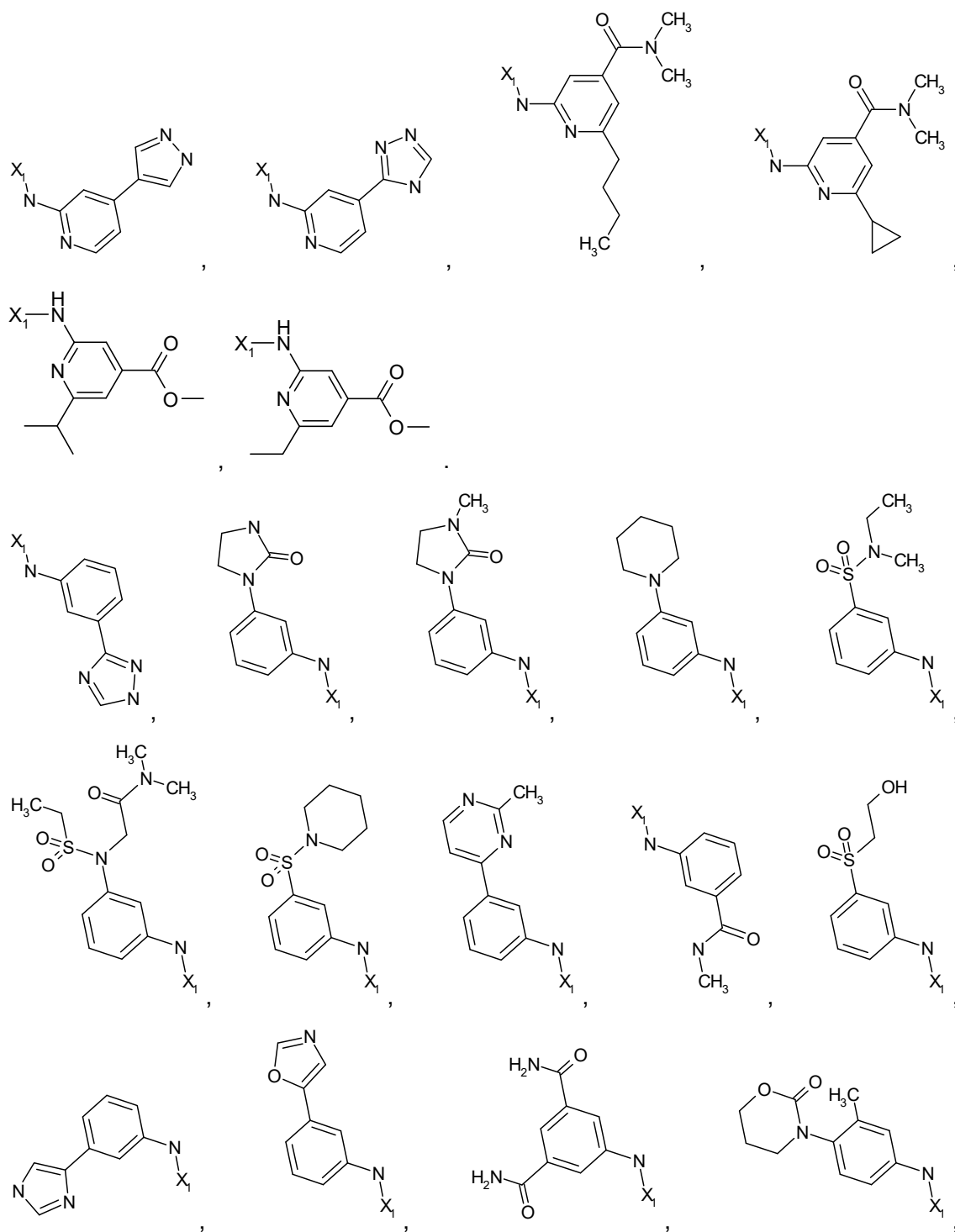


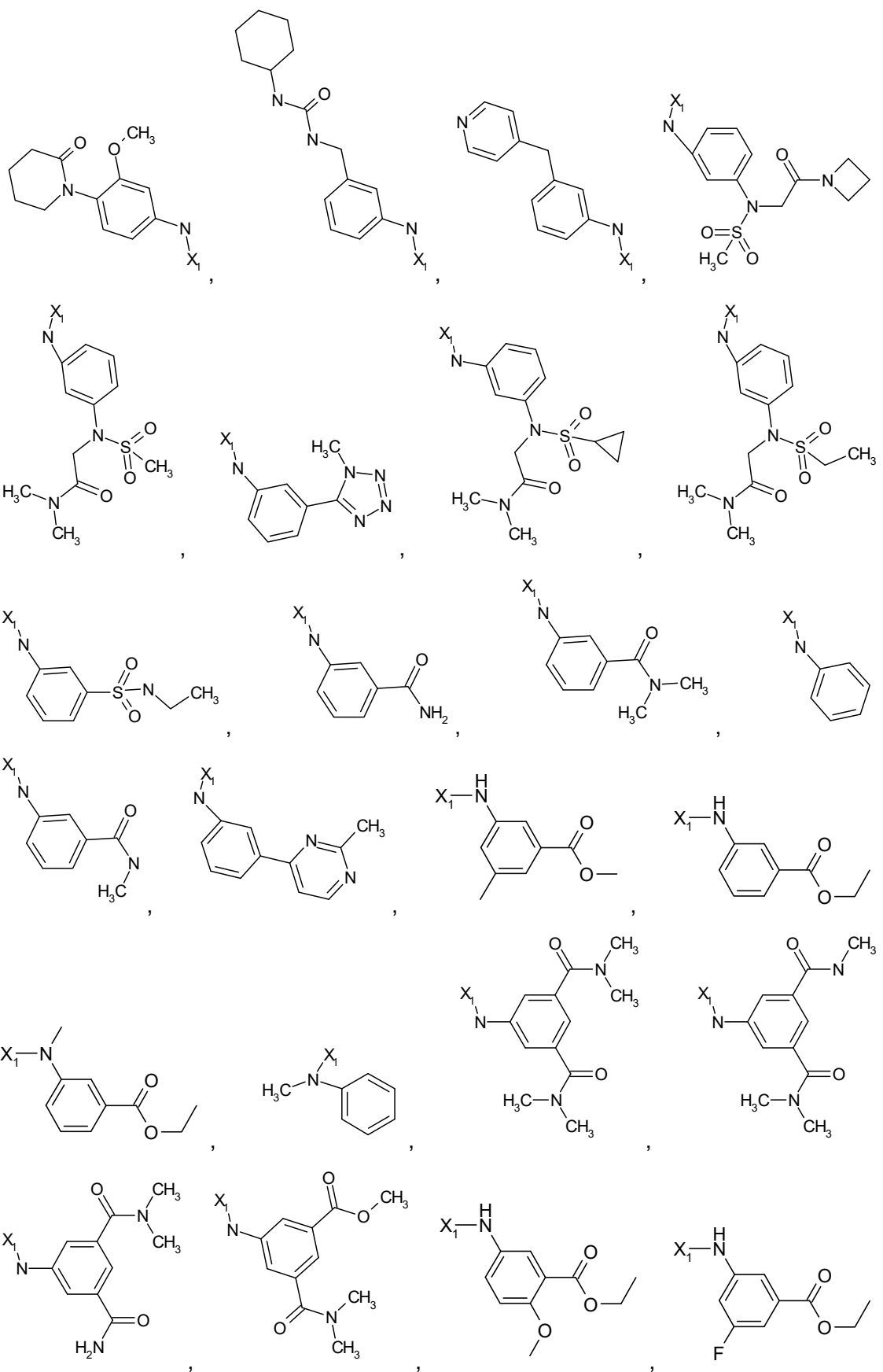


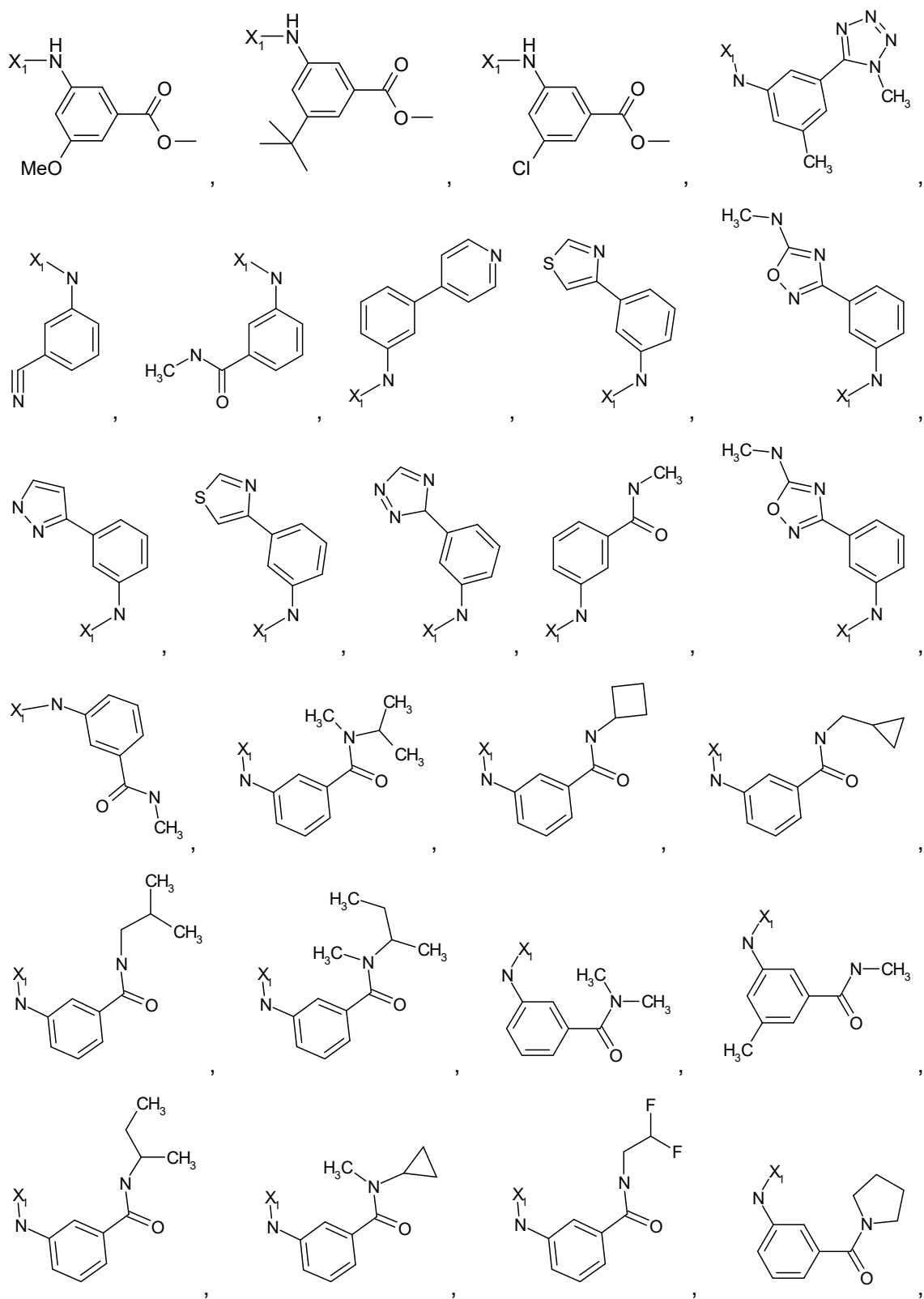


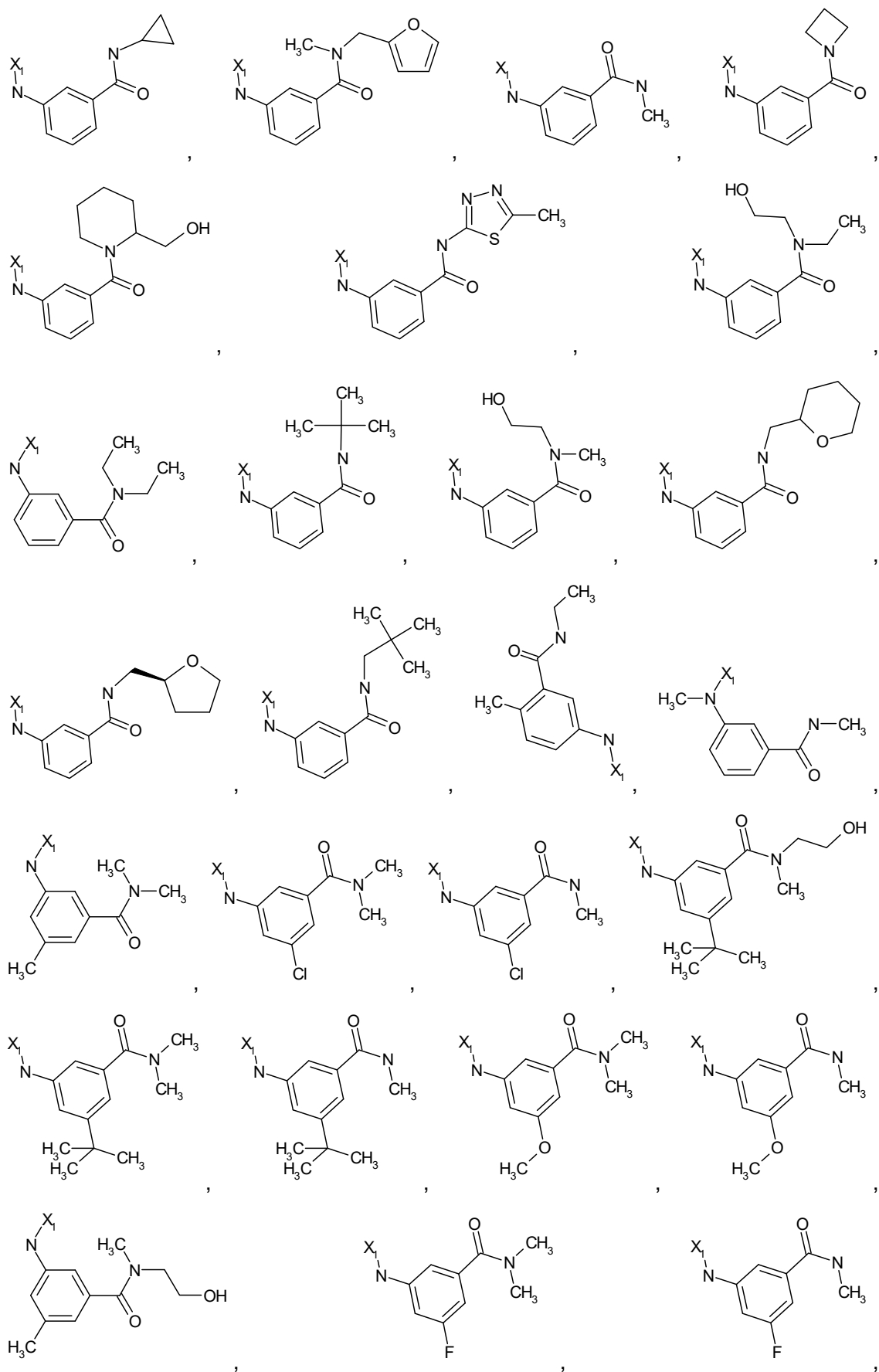


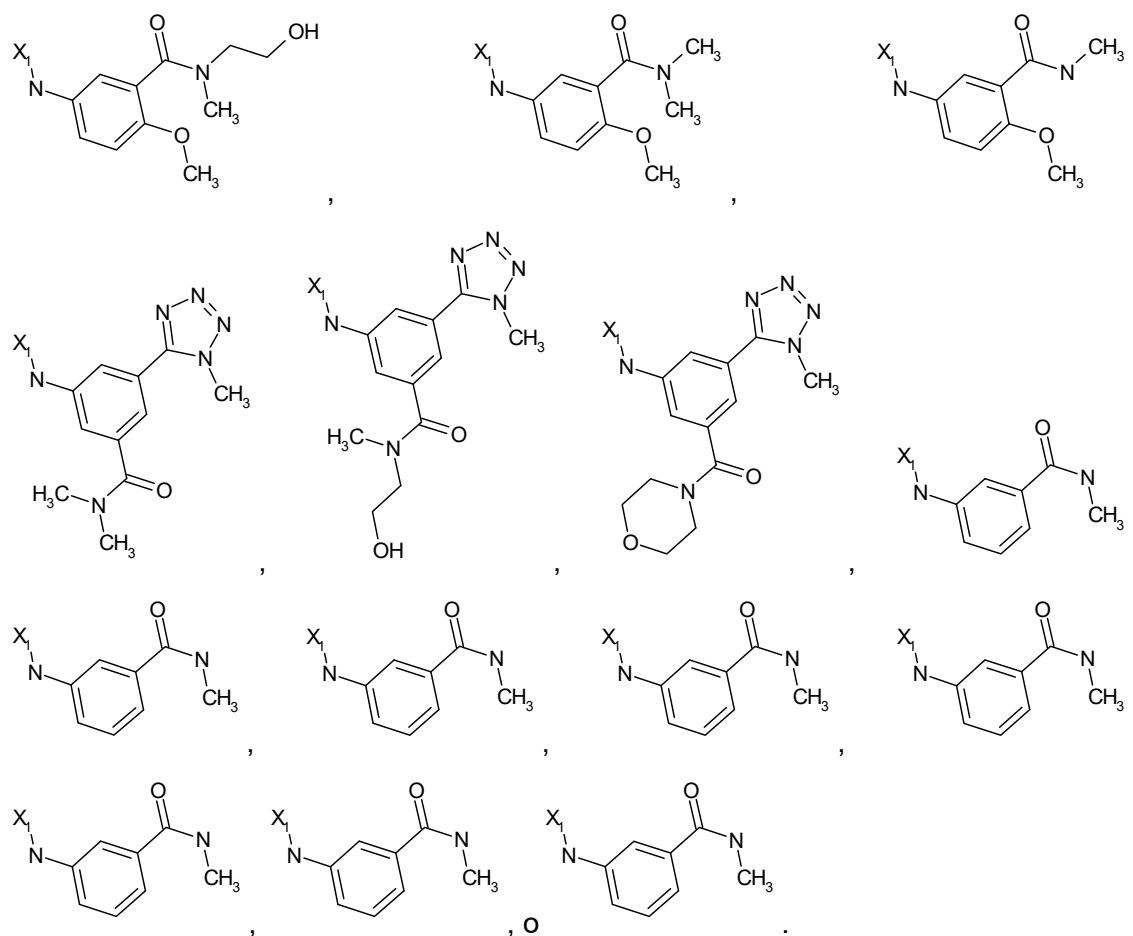




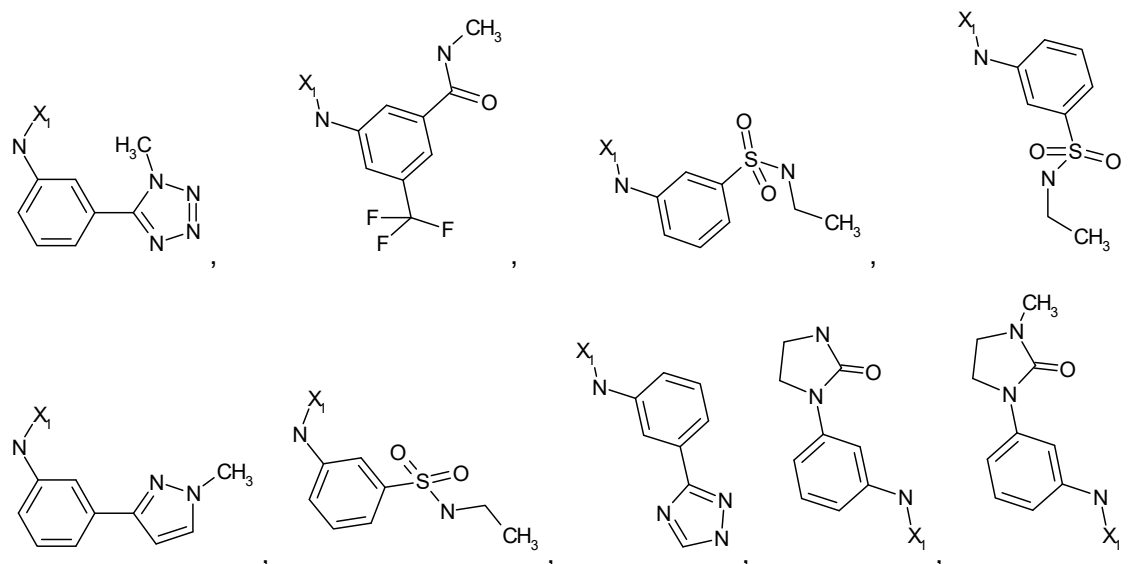


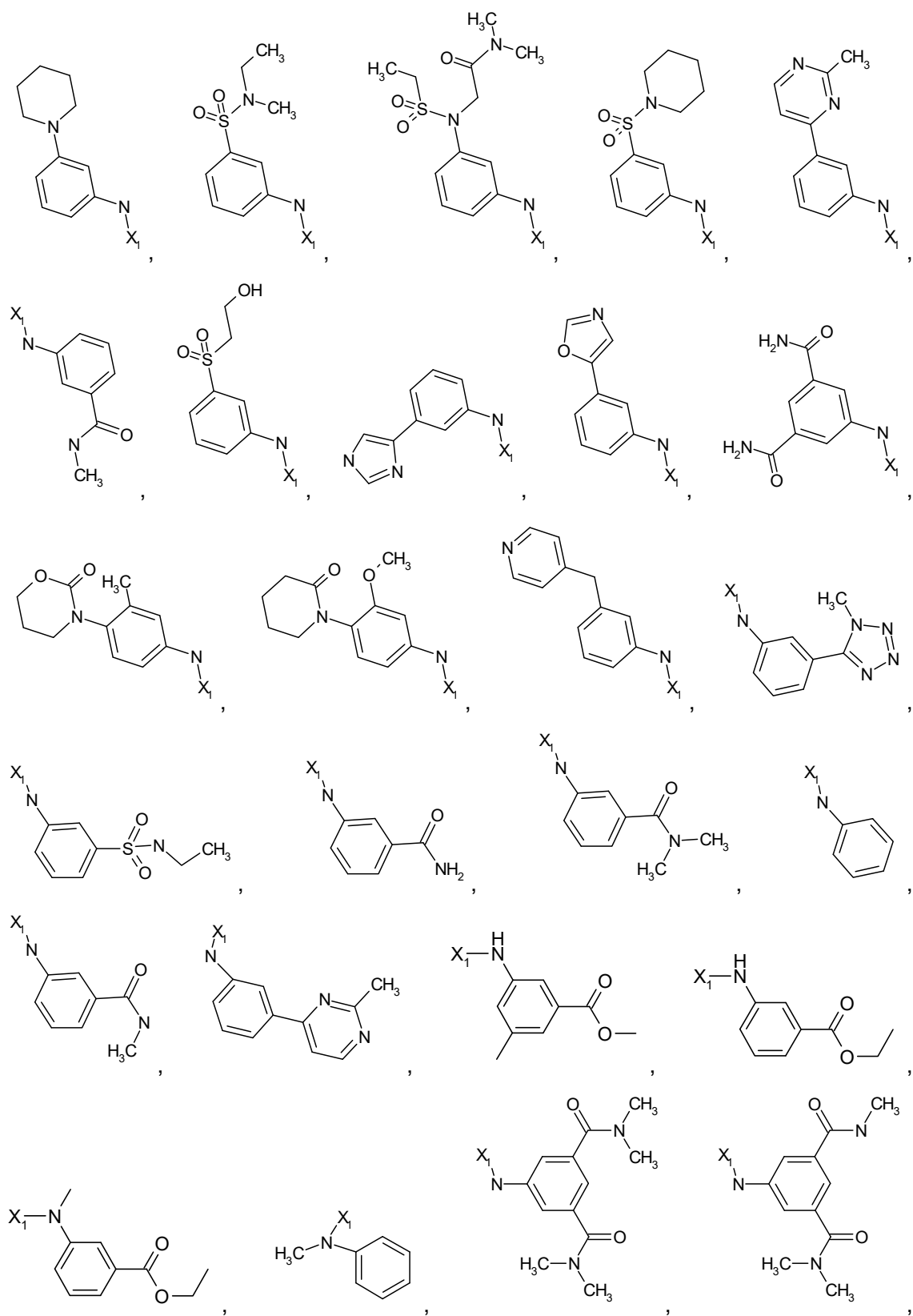


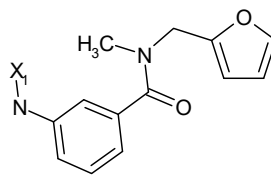


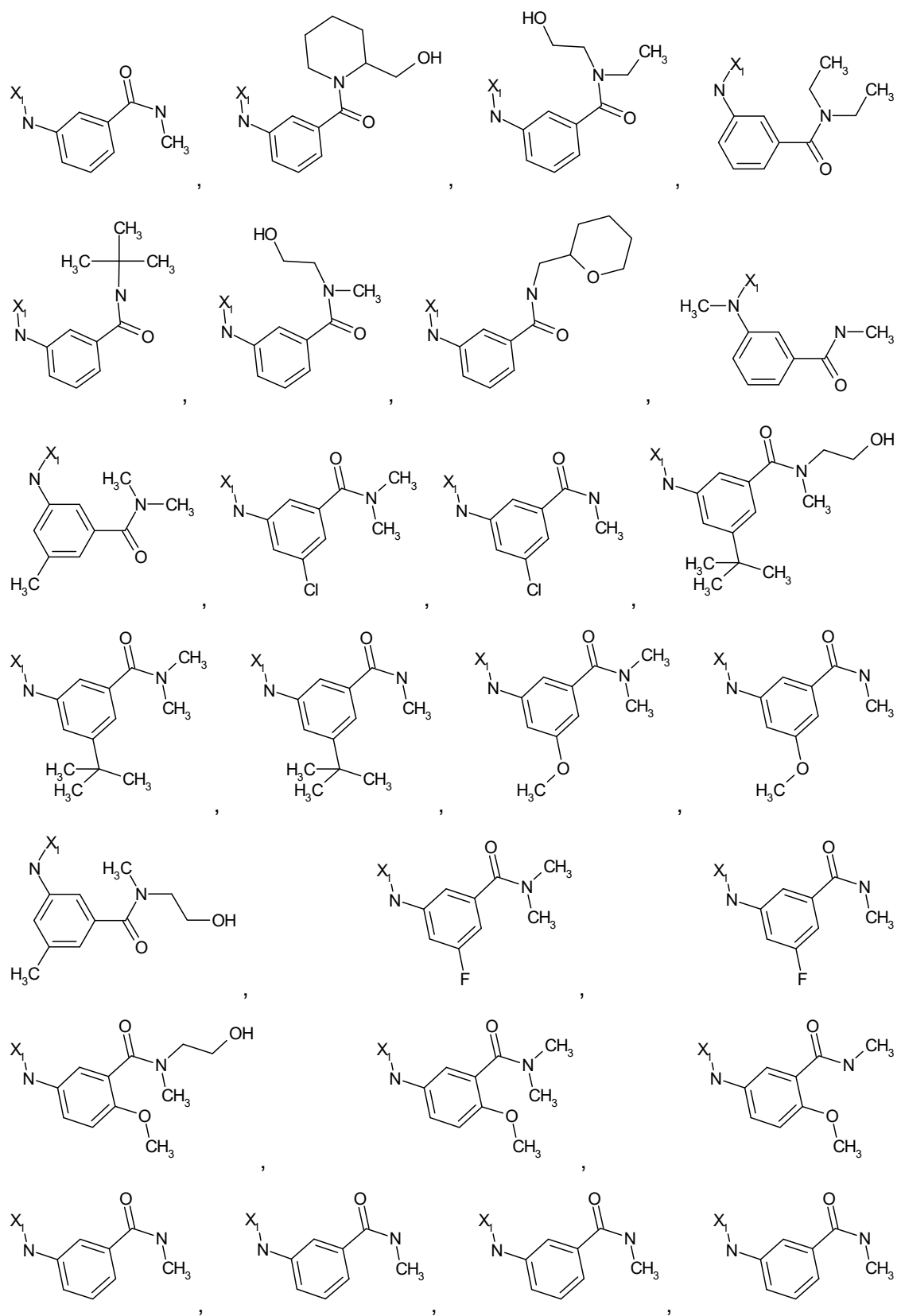


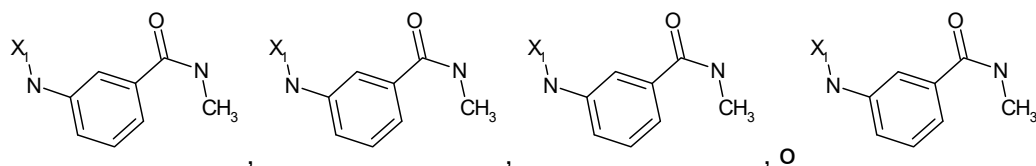
[0125] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde **A** se define como se indicó anteriormente; **R³** es H; **R⁴** es H; y **R²** se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; y **R¹** se selecciona de



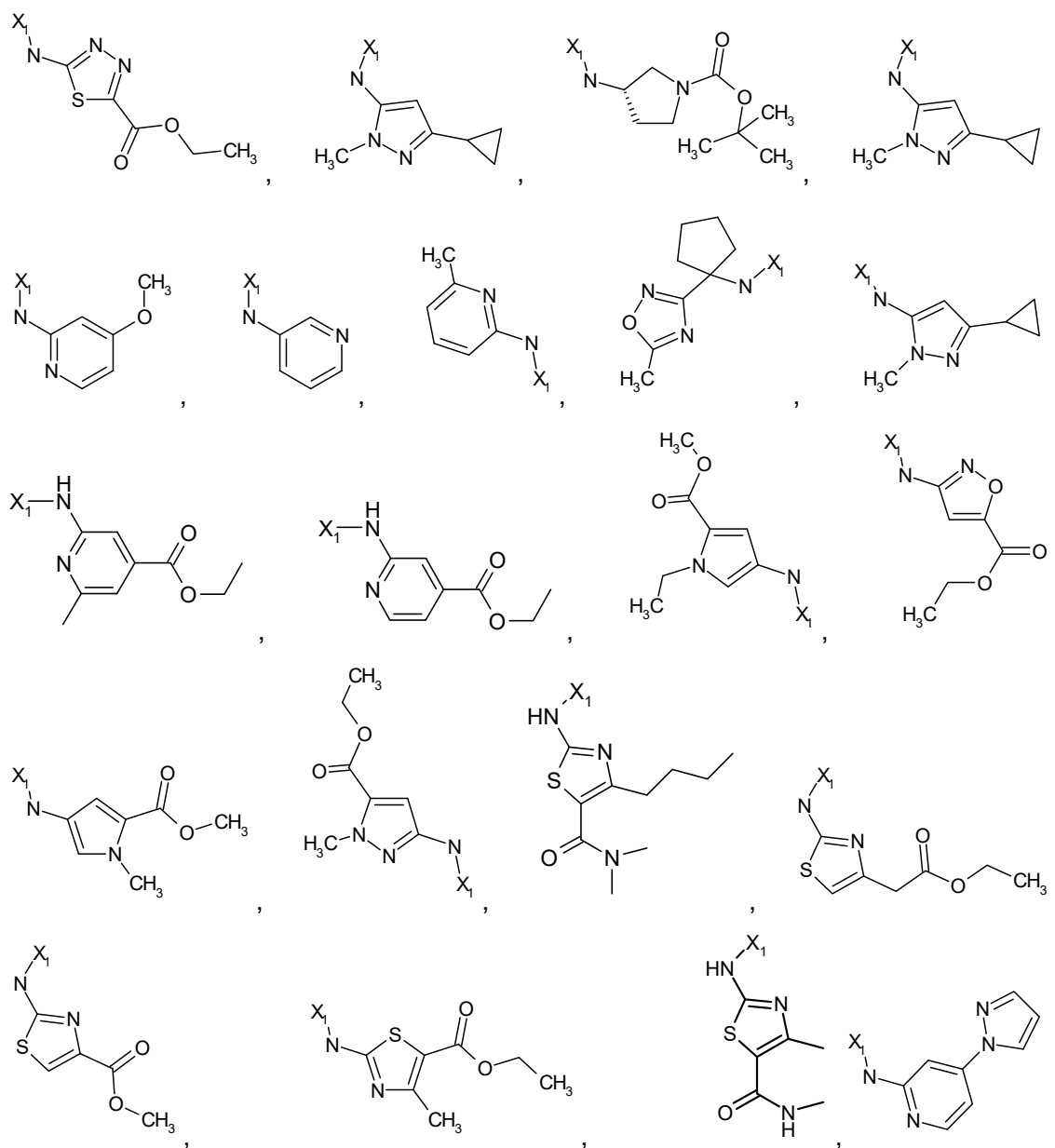


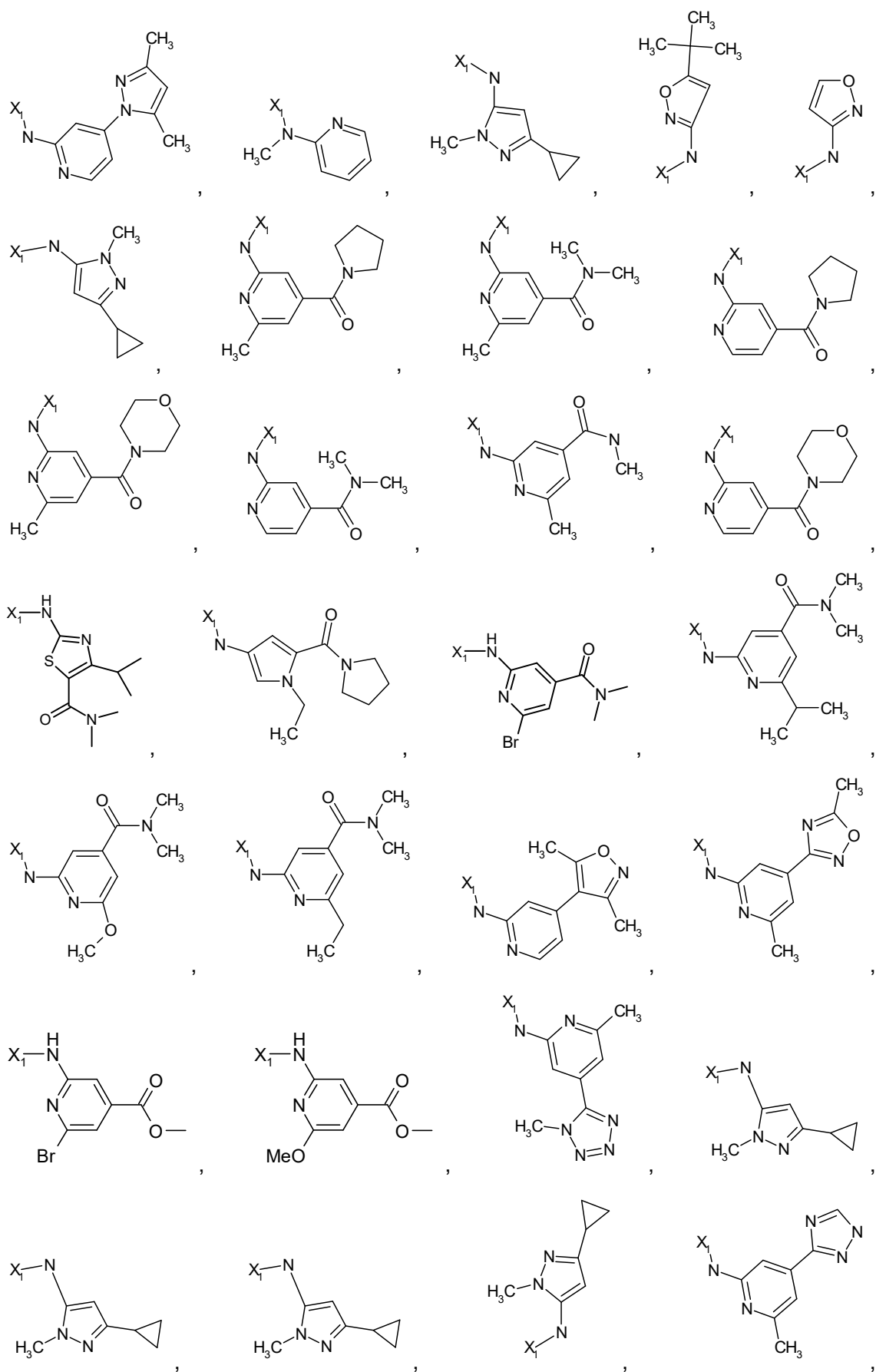


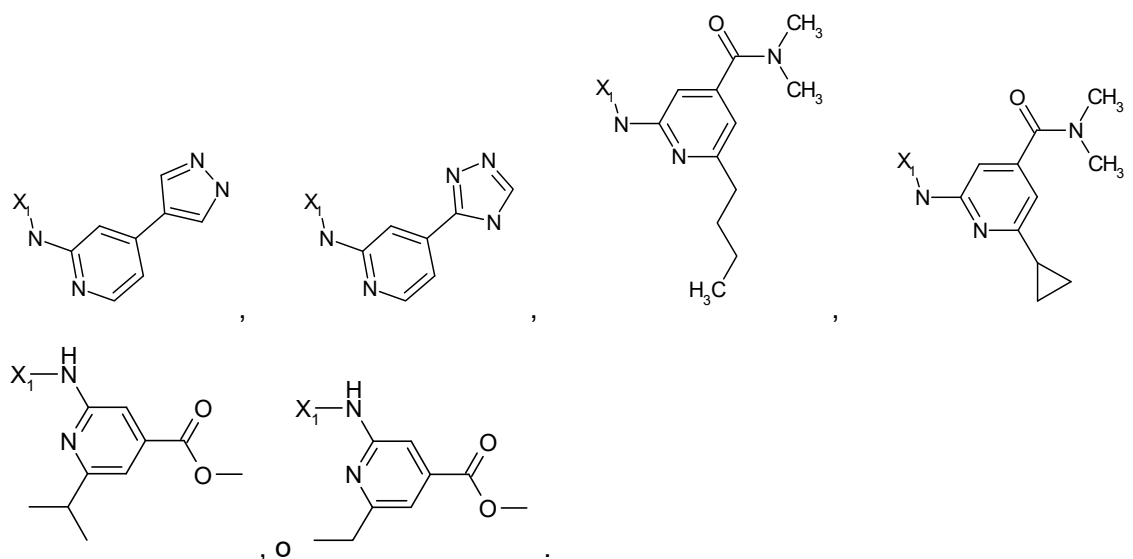




[0126] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde **A** se define como se indicó anteriormente; **R³** es H; **R⁴** es H; y **R²** se define como en la Tabla 1 que se muestra a continuación; **R¹** se selecciona de

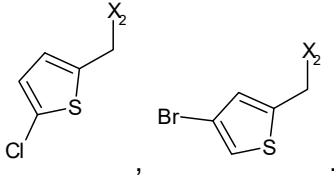
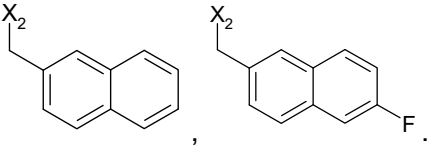






[0127] Tabla 1: **R²** se define como uno de los grupos que se muestran a continuación en las definiciones 1 a 4:

Definición 1	
Definición 2	

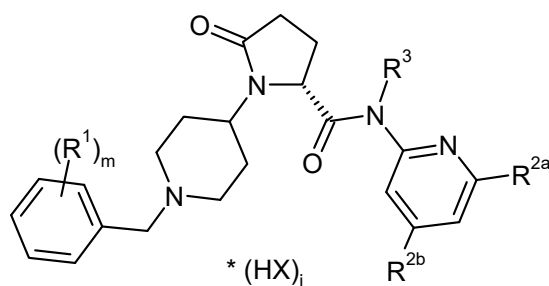
Definición 3	
Definición 4	

[0128] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde los compuestos de la Fórmula 1 están presentes en forma de isómeros ópticos individuales, mezclas de los racematos o enantiómeros individuales, tal como en forma de los compuestos enantioméricamente puros.

[0129] Otra forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los compuestos de la Fórmula 1, en donde los compuestos de la Fórmula 1 están presentes en forma de sales de adición ácida de estos con ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico, así como opcionalmente en forma de solvatos y/o hidratos.

b. Cocristales y sales

[0130] Formas de realización adicionales de la presente invención comprenden además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula 2 (más adelante). En general, al respecto de grupos que comprenden dos o más subgrupos en esta sección de "Cocristales y sales", el primer subgrupo nombrado es el punto de unión radical, por ejemplo, el sustituyente "C₁₋₃-alquil-arilo" significa un grupo arilo que está fijado a un grupo C₁₋₃-alquilo, el último de los cuales está fijado al núcleo o al grupo al que está unido el sustituyente.



Fórmula 2

en donde

R¹ se selecciona de C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-haloalquilo, O-C₁₋₆-haloalquilo, halógeno;

m es 1, 2 o 3, en algunos casos, 1 o 2;

cada uno de R^{2a} y R^{2b} se selecciona de manera independiente de H, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquenilo, C_{1-6} -alquinilo, C_{3-6} -cicloalquilo, $COO-C_{1-6}$ -alquilo, $O-C_{1-6}$ -alquilo, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$, halógeno;

$R^{2b.1}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{0-4} -alquil- C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-6} -haloalquilo;

$R^{2b.2}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo;

o $R^{2b.1}$ y $R^{2b.2}$ juntos son un grupo C_{3-6} -alquileno que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno;

R^3 se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, fumarato, tartrato, dibenzoiltartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato; en algunos casos, cloruro o dibenzoiltartrato;

J es 0, 0,5, 1, 1,5 o 2; en algunos casos, 1 o 2;

con un formador de cocrisales seleccionado del grupo que consiste en ácido orótico, ácido hipúrico, ácido L-pirolglutámico, ácido D-pirolglutámico, ácido nicotínico, ácido L-(+)-ascórbico, sacarina, piperazina, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido mícico (galactárico), ácido pamoico (embónico), ácido esteárico, ácido cólico, ácido desoxicólico, nicotinamida, isonicotinamida, succinamida, uracilo, L-lisina, L-prolina, D-valina, L-arginina, glicina, en algunos casos, ácido ascórbico, ácido mícico, ácido pamoico, succinamida, ácido nicotínico, nicotinamida, isonicotinamida, L-lisina o L-prolina.

[0131] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocrisales de los compuestos de la Fórmula 2, en donde

R^{2a} se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquenilo, C_{1-6} -alquinilo, C_{3-6} -cicloalquilo, $O-C_{1-6}$ -alquilo, $CONR^{2a.1}R^{2a.2}$;

$R^{2a.1}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo;

$R^{2a.2}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo;

R^{2b} se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -alquenilo, C_{1-6} -alquinilo, C_{3-6} -cicloalquilo, $COO-C_{1-6}$ -alquilo, $O-C_{1-6}$ -alquilo, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$, halógeno;

$R^{2b.1}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{0-4} -alquil- C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-6} -haloalquilo;

$R^{2b.2}$ se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo;

o $R^{2b.1}$ y $R^{2b.2}$ juntos son un grupo C_{3-6} -alquileno que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno y los residuos restantes se definen como se

indicó anteriormente.

[0132] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde

R^{2a} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆-alquinilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₆-alquilo, CONR^{2a.1}R^{2a.2};

R^{2a.1} es C₁₋₆-alquilo;

R^{2a.2} es H;

R^{2b} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo, O-C₁₋₆-alquilo, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} se selecciona de C₁₋₆-alquilo, C₀₋₄-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₆-haloalquilo;

R^{2b.2} se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo;

o R^{2b.1} y R^{2b.2} juntos son un grupo C₃₋₆-alquileno que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0133] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde

R^{2a} se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo, C₁₋₄-alquinilo, C₃₋₆-cicloalquilo, O-C₁₋₄-alquilo, CONR^{2a.1}R^{2a.2};

R^{2a.1} es C₁₋₄-alquilo;

R^{2a.2} es H;

R^{2b} se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo, O-C₁₋₄-alquilo, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} se selecciona de C₁₋₄-alquilo, C₀₋₄-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₄-haloalquilo;

R^{2b.2} se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo;

o R^{2b.1} y R^{2b.2} juntos son un grupo C₃₋₆-alquileno que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0134] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde

R^{2a} se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo,

R^{2b} se selecciona de H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

R^{2b.1} se selecciona de C₁₋₄-alquilo, C₀₋₄-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, C₁₋₄-haloalquilo;

R^{2b.2} se selecciona de H, C₁₋₄-alquilo;

o R^{2b.1} y R^{2b.2} juntos son un grupo C₃₋₆-alquileno que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se

reemplaza por un átomo de oxígeno y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0135] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde R^1 se selecciona de C_{1-6} -alquilo, C_{1-6} -haloalquilo, O- C_{1-6} -haloalquilo, halógeno; m es 1 o 2;

R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo;

R^{2b} se selecciona de H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

$R^{2b.1}$ se selecciona de C_{1-4} -alquilo, C_{0-4} -alquil- C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-4} -haloalquilo;

$R^{2b.2}$ se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo;

o $R^{2b.1}$ y $R^{2b.2}$ juntos son un grupo C_{3-6} -alquileno que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno

R^3 se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o dibenzoiltartrato

J es 1 o 2.

[0136] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde

R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo;

R^{2b} se selecciona de H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

$R^{2b.1}$ es C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo;

$R^{2b.2}$ es C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo;

y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0137] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde

R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo;

R^{2b} se selecciona de H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

$R^{2b.1}$ es C_{0-4} -alquil- C_{3-6} -cicloalquilo;

$R^{2b.2}$ es H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos H, metilo, etilo, propilo;

y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0138] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde

R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo;

R^{2b} se selecciona de H, CONR^{2b.1}R^{2b.2};

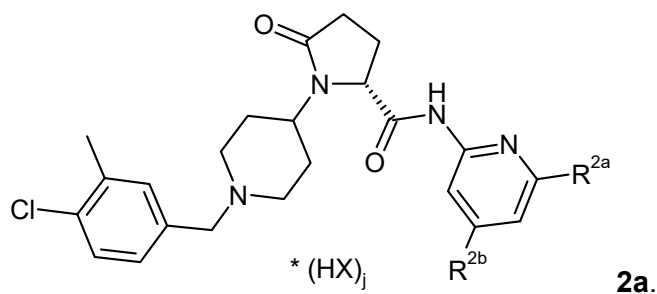
$R^{2b.1}$ es C_{1-4} -haloalquilo;

$R^{2b.2}$ se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0139] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde $R^{2b.1}$ y $R^{2b.2}$ juntos son un grupo C_{3-6} -alquileo que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0140] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 , X y j se definen como se indicó anteriormente y el formador de cocristales se selecciona del grupo que consiste en ácido ascórbico, ácido mícico, ácido pámico, succinamida, ácido nicotínico, nicotinamida, isonicotinamida, l-lisina, l-prolina o hidratos o clorhidratos de estos.

[0141] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^{2a} , R^{2b} , R^3 , X y j se definen como se indicó anteriormente



[0142] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; R^{2b} se selecciona de H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$; $R^{2b.1}$ es C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; $R^{2b.2}$ es C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0143] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; R^{2b} se selecciona de H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ es C_{0-4} -alquil- C_{3-6} -cicloalquilo;

$R^{2b.2}$ es H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos H, metilo, etilo, propilo;

y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0144] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde

R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo;

R^{2b} se selecciona de H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$;

$R^{2b.1}$ es C_{1-4} -haloalquilo;

$R^{2b.2}$ se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo;

y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0145] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde

$R^{2b.1}$ y $R^{2b.2}$ juntos son un grupo C_{3-6} -alquileo que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno, y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0146] Las bases libres de los compuestos de la Fórmula **2** ($j = 0$) son a menudo amorfas y se usan para un proceso de elaboración de cocristales, y se pueden emplear sales de los compuestos de la Fórmula **2** según se desee para un proceso de elaboración de cocristales. Por lo tanto, otro aspecto de la invención son las sales de los compuestos de la Fórmula **2** en donde R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 se definen como se indicó para los cocristales anteriormente y

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, benzoato, citrato, salicilato, fumarato, tartrato, dibenzoiltartrato, oxalato, succinato, benzoato y p-toluensulfonato; tal como cloruro o dibenzoiltartrato; y

j es 0, 0,5, 1, 1,5 o 2; tal como 1 o 2.

[0147] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de los cocristales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 se definen como se indicó para los cocristales anteriormente y

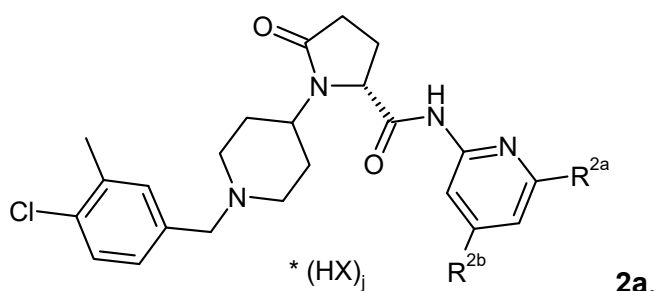
X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o dibenzoiltartrato;

j es 1 o 2.

[0148] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de las sales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 se definen como se indicó para las sales anteriormente y X es cloruro y j es 2.

[0149] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de las sales de los compuestos de la Fórmula **2**, en donde R^1 , m , R^{2a} , R^{2b} , R^3 se definen como se indicó para las sales anteriormente y X es dibenzoiltartrato y j es 1.

[0150] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de las sales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^{2a} , R^{2b} , R^3 , X y j se definen como se indicó anteriormente



[0151] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de las sales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; R^{2b} se selecciona de H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$; $R^{2b.1}$ es C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; $R^{2b.2}$ es C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0152] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de las sales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; R^{2b} se selecciona de H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$; $R^{2b.1}$ es C_{0-4} -alquil- C_{3-6} -cicloalquilo; $R^{2b.2}$ es H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos H, metilo, etilo, propilo; y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0153] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de las sales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^{2a} se selecciona de H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos metilo, etilo, propilo; R^{2b} se selecciona de H, $CONR^{2b.1}R^{2b.2}$; $R^{2b.1}$ es C_{1-4} -haloalquilo; $R^{2b.2}$ es H, C_{1-4} -alquilo; en algunos casos H, metilo, etilo, propilo;

y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

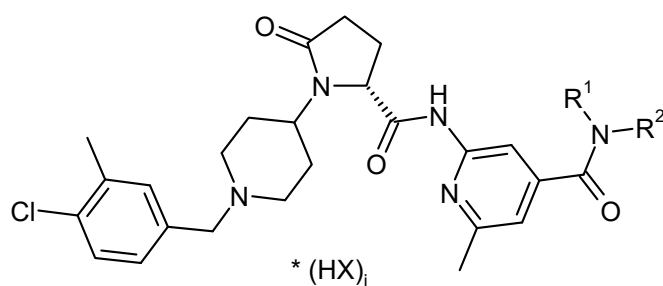
[0154] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de las sales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde $R^{2b.1}$ y $R^{2b.2}$ juntos son un grupo C_{3-6} -alquileo que forma con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, en donde opcionalmente un átomo de carbono o el anillo se reemplaza por un átomo de oxígeno y los residuos restantes se definen como se indicó anteriormente.

[0155] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de las sales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 se definen como se indicó para las sales anteriormente y X es cloruro y j es 2.

[0156] Otro aspecto de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de las sales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 se definen como se indicó para las sales anteriormente y X es dibenzoiltartrato y j es 1. Otro aspecto de la invención son las sales de los compuestos de la Fórmula **2a**, en donde R^1 , m, R^{2a} , R^{2b} , R^3 se definen como se indicó para las sales anteriormente y X es (S)-(S)-(+)-2,3-dibenzoiltartrato y j es 1.

c. Formulaciones

[0157] Formas de realización adicionales de la presente invención comprenden además la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la Fórmula **3**



Fórmula 3

en donde

R^1 se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo, C_{0-4} -alquil- C_{3-6} -cicloalquilo, C_{1-6} -haloalquilo;

R^2 se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o $\frac{1}{2}$ dibenzoiltartrato

j es 1 o 2.

[0158] Una forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la Fórmula **3**, en donde

R^1 se selecciona de H, C_{1-6} -alquilo;

R² se selecciona de H, C₁₋₆-alquilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato

j es 1 o 2.

[0159] Una forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la Fórmula 3, en donde

R¹ se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, butilo;

R² se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, butilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, tal como cloruro;

j es 1 o 2, en algunos casos 2.

[0160] Una forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la Fórmula 3, en donde

R¹ se selecciona de H, metilo, etilo, propilo, butilo;

R² se selecciona de H, metilo;

X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, tal como cloruro;

j es 1 o 2, en algunos casos 2.

[0161] Una forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la Fórmula 3, en donde

R¹ se selecciona de H, metilo;

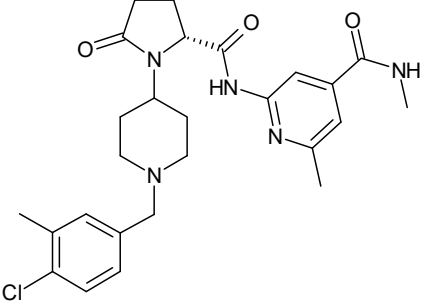
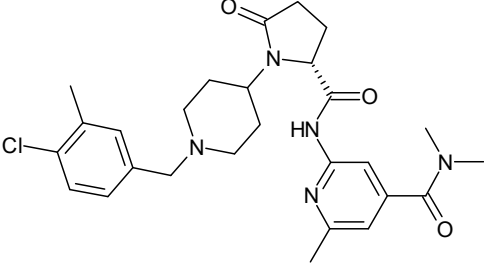
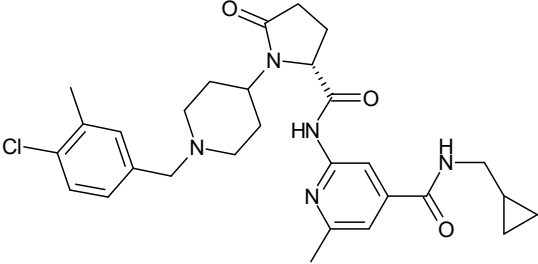
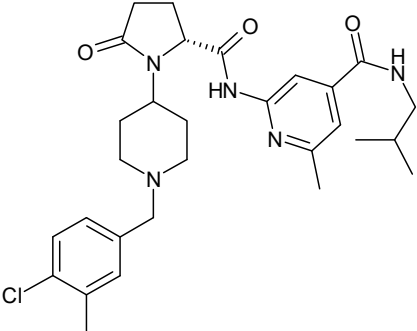
R² se selecciona de H, metilo;

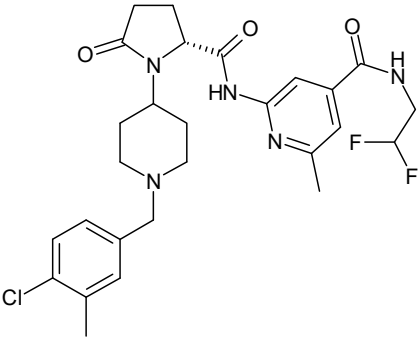
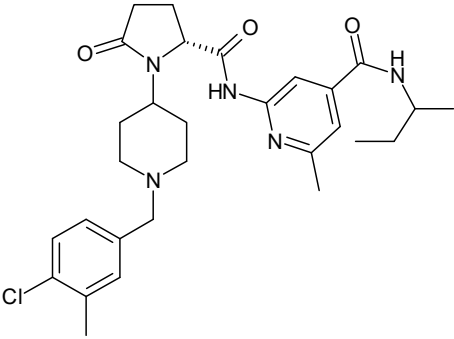
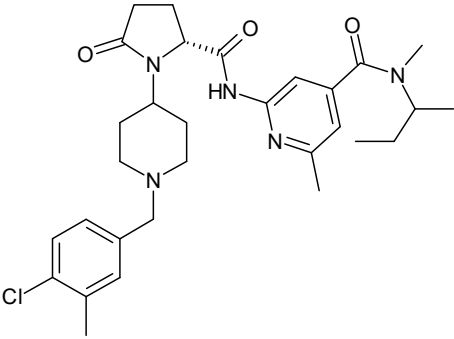
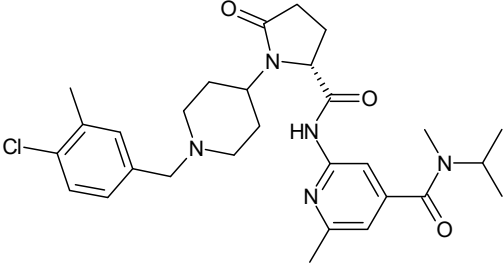
X es un anión seleccionado del grupo que consiste en cloruro o ½ dibenzoiltartrato, tal como cloruro;

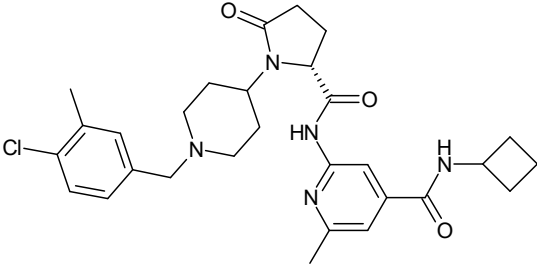
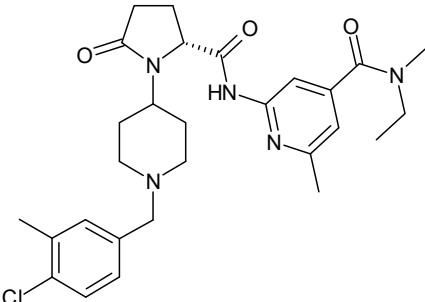
j es 1 o 2, en algunos casos 2.

[0162] Una forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que contiene los compuestos descritos en la Tabla 2 como un clorhidrato. Una forma de realización de la presente invención comprende además la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que contiene los compuestos descritos en la Tabla 2 como un diclorhidrato.

TABLA 2

N.º	Estructura
1	
2	
3	
4	

N.º	Estructura
5	
6	
7	
8	

N.º	Estructura
9	
10	

[0163] Otro aspecto de la presente invención es la administración a un sujeto de una forma de dosis farmacéutica de los compuestos descritos anteriormente, en donde la dosis es una forma de dosis que se administra por vía oral.

[0164] Otro aspecto de la presente invención es la administración a un sujeto de una forma de dosis farmacéutica de los compuestos descritos anteriormente, que está en forma de comprimido, cápsula, pélets, polvo o gránulos.

[0165] Otro aspecto de la presente invención es la administración a un sujeto de las formas de dosis farmacéutica descritas anteriormente para su uso como medicamento.

[0166] Otro aspecto de la presente invención es el uso de las formas de dosis farmacéutica anteriores para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la retina seleccionada de degeneración macular relacionada con la edad seca, degeneración macular relacionada con la edad húmeda, oclusión de la vena central de la retina, retinopatía del prematuro y retinopatía diabética.

[0167] Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de una enfermedad asociada a la retina tal como degeneración macular relacionada con la edad seca, degeneración macular relacionada con la edad húmeda, oclusión de la vena central de la retina, retinopatía del prematuro y retinopatía diabética, caracterizado por que una cantidad eficaz de la forma de dosis farmacéutica definida anteriormente se administra por vía

oral a un sujeto o paciente una vez, dos veces, tres veces o varias veces al día.

[0168] La invención proporciona además un método para mejorar la agudeza visual en un sujeto que lo necesite, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto descrito en la presente. Opcionalmente, el sujeto padece una enfermedad asociada a la retina, tal como las enfermedades asociadas a la retina descritas en la presente. También se contempla el uso del compuesto descrito en la presente en la preparación de un medicamento, así como el uso del compuesto para mejorar la agudeza visual.

d. Formas de dosis/ingredientes

[0169] Las composiciones farmacéuticas sólidas listas para su uso/ingestión elaboradas a partir de un compuesto de la Fórmula **3** comprenden, por ejemplo, polvos, gránulos, pélets, comprimidos, cápsulas, comprimidos masticables, comprimidos dispersables, tabletas y pastillas.

[0170] Las formulaciones de **cápsulas** de acuerdo con la invención comprenden el intermediario en polvo de un compuesto de la Fórmula **3**, una mezcla intermedia que comprende el intermediario en polvo, pélets o gránulos obtenidos mediante granulación húmeda, seca o por fusión en caliente convencional o extrusión por fusión en caliente o secado por pulverización de una mezcla intermedia adecuada, colocada en cápsulas convencionales, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o HPMC.

[0171] Las formulaciones de **cápsulas** anteriores también pueden comprender el intermediario en polvo de un compuesto de la Fórmula **3** en una forma compactada.

[0172] Las formulaciones de **cápsulas** de acuerdo con la invención también pueden comprender el compuesto de la Fórmula **3** suspendido o diluido en un líquido o mezcla de líquidos.

[0173] Las formulaciones de **comprimidos** de acuerdo con la invención comprenden tales comprimidos obtenidos, por ejemplo, mediante compresión directa de una mezcla final adecuada o mediante la formación de comprimidos de pélets o gránulos obtenidos mediante granulación húmeda, seca o por fusión en caliente convencional o extrusión por fusión en caliente o secado por pulverización de una mezcla intermedia adecuada.

[0174] Otro aspecto de la presente invención es una forma de dosis en la que se agrega un agente de ajuste de pH o amortiguador para mejorar la estabilidad del ingrediente activo. El agente de ajuste de pH/amortiguador puede ser un aminoácido básico que tiene un grupo amino y características alcalinas (punto isoeléctrico, pI:

7,59-10,76), tal como, por ejemplo, L-arginina, L-lisina o L-histidina. Un agente amortiguador en el sentido de esta invención es la L-arginina. La L-arginina tiene un efecto estabilizador adecuado particular sobre las composiciones de esta invención, por ejemplo, al suprimir la degradación química de los compuestos de la Fórmula 3.

[0175] Por lo tanto, en una forma de realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica (por ejemplo, una forma de dosis sólida oral, particularmente un comprimido) que comprende un compuesto de la Fórmula 3 y L-arginina para estabilizar la composición, particularmente contra la degradación química; así como uno o más excipientes farmacéuticos.

[0176] De manera adecuada, los excipientes farmacéuticos utilizados en esta invención son materiales convencionales tales como celulosa y sus derivados, D-manitol, almidón de maíz, almidón pregelatinizado como agente de relleno, copovidona como aglutinante, crospovidona como desintegrante, estearato de magnesio como lubricante, sílice coloidal anhidra como deslizante, hipromelosa como agente de recubrimiento de película, polietilenglicol como plastificante, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo/amarillo como pigmento, y talco, etc.

[0177] Los excipientes farmacéuticos pueden ser un primer y segundo diluyente, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante; un desintegrante adicional y un deslizante adicional son otra opción.

[0178] Los diluyentes adecuados para una composición farmacéutica de acuerdo con la invención son, por ejemplo, polvo de celulosa, celulosa microcristalina, lactosa en diversas modificaciones cristalinas, fosfato de calcio dibásico anhidro, fosfato de calcio dibásico dihidrato, eritritol, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol, almidón o almidón modificado (por ejemplo, pregelatinizado o parcialmente hidrolizado) o xilitol. Entre esos diluyentes se emplean manitol y celulosa microcristalina en algunos casos.

[0179] Los diluyentes que pueden emplearse en algunos casos como el segundo diluyente son los diluyentes mencionados anteriormente manitol y celulosa microcristalina.

[0180] Los lubricantes adecuados para una composición farmacéutica de acuerdo con la invención son, por ejemplo, talco, polietilenglicol, behenato de calcio, estearato de calcio, estearilfumarato de sodio, aceite de ricino hidrogenado o estearato de magnesio, donde en algunos casos se emplea estearato de magnesio.

[0181] Los aglutinantes adecuados para una composición farmacéutica de acuerdo con la invención incluyen, entre otros, copovidona (copolimerisatos de vinilpirrolidona

con otros derivados de vinilo), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), polivinilpirrolidona (povidona), almidón pregelatinizado, ácido esteárico-palmítico, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), copovidona y almidón pregelatinizado, que se emplean en algunos casos. Los aglutinantes almidón pregelatinizado y L-HPC mencionados anteriormente muestran propiedades diluyentes y desintegrantes adicionales y también pueden usarse como el segundo diluyente o el desintegrante.

[0182] Los desintegrantes adecuados para una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención son, por ejemplo, almidón de maíz, crospovidona, poliacrilina potásica, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC) o almidón pregelatinizado, como croscarmelosa sódica.

[0183] Como deslizante opcional se puede usar dióxido de silicio coloidal.

[0184] Una composición de ejemplo de acuerdo con la presente invención comprende el diluyente manitol, celulosa microcristalina como diluyente con propiedades desintegrantes adicionales, el aglutinante copovidona, el desintegrante croscarmelosa sódica y estearato de magnesio como el lubricante.

[0185] Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden (% en peso):

10-50 % de	ingrediente activo
20-88 % de	diluyente 1,
5-50 % de	diluyente 2,
1-5 % de	aglutinante,
1-15 % de	desintegrante, y
0,1-5 % de	lubricante.

[0186] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con algunas formas de realización comprenden (% en peso):

10-50 % de	ingrediente activo
20-75 % de	diluyente 1,
5-30 % de	diluyente 2,
2-30 % de	aglutinante,
1-12 % de	desintegrante, y
0,1-3 % de	lubricante

[0187] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con algunas formas de realización comprenden (% en peso):

10-90 % de	ingrediente activo
5-70 % de	diluyente 1,

5-30 % de diluyente 2,
0-30 % de aglutinante,
1-12 % de desintegrante, y
0,1-3 % de lubricante.

[0188] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con algunas formas de realización comprenden (% en peso):

10-50 % de ingrediente activo
20-75 % de diluyente 1,
5-30 % de diluyente 2,
2-30 % de aglutinante,
0,5-20 % de agente amortiguador,
1-12 % de desintegrante, y
0,1-3 % de lubricante

[0189] Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con algunas formas de realización comprenden (% en peso):

30-70 % de ingrediente activo
20-75 % de diluyente 1,
5-30 % de diluyente 2,
2-30 % de aglutinante,
0,5-20 % de agente amortiguador,
1-12 % de desintegrante, y
0,1-3 % de lubricante.

[0190] En algunos casos se emplean composiciones farmacéuticas que contienen 10-90 % de ingrediente activo, preferentemente 30-70 % de ingrediente activo (% en peso).

[0191] Una formulación de comprimido de acuerdo con la invención puede estar no recubierta o recubierta, por ejemplo, recubierta con una película, mediante el uso de recubrimientos adecuados que se sabe que no afectan negativamente las propiedades de disolución de la formulación final. Por ejemplo, los comprimidos pueden proporcionarse con un recubrimiento sellador para protegerlos del entorno del paciente y el personal clínico, así como para protegerlos contra la humedad al disolver un polímero de alto peso molecular como polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa junto con plastificantes, lubricantes y opcionalmente pigmentos y tensioactivos en agua o solvente orgánico como acetona y rociar esta mezcla en los núcleos de comprimidos dentro de un equipo de recubrimiento como un bombo de recubrimiento o

un recubridor de lecho fluidizado con inserto de Wurster.

[0192] Además, se pueden aplicar a los comprimidos agentes tales como cera de abeja, goma laca, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, zeína, polímeros formadores de película tales como hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y metacrilatos poliméricos, siempre que el recubrimiento no tenga un efecto sustancial sobre la desintegración/disolución de la forma de dosis y que la forma de dosis recubierta no se vea afectada en su estabilidad.

[0193] Después de que la forma de dosis se recubre con una película, se puede aplicar un recubrimiento de azúcar sobre la forma de dosis farmacéutica sellada. El recubrimiento de azúcar puede comprender sacarosa, dextrosa, sorbitol y similares o mezclas de estos. Si se desea, se pueden agregar colorantes u opacificantes a la solución de azúcar.

[0194] Las formulaciones sólidas de la presente invención tienden a ser higroscópicas. Pueden envasarse con blísters de PVC, blísters de PVDC o un material de envasado a prueba de humedad, tal como blísters de papel de aluminio, blíster de aluminio/aluminio, blíster de polímero transparente u opaco con bolsa, tubos de polipropileno, botellas de vidrio y botellas de HDPE que contienen opcionalmente una característica a prueba de niños o pueden ser a prueba de alteraciones. El material de envasado primario puede comprender un desecante tal como un tamiz molecular o gel de sílice para mejorar la estabilidad química del API. Se pueden usar envases opacos, tales como materiales de blísters de colores, tubos, botellas de vidrio marrón o similares para prolongar la vida útil del API mediante la reducción de la fotodegradación.

e. Dosis

[0195] Un rango de dosis del compuesto de la Fórmula 3 está por lo general entre 100 y 1000 mg, en particular entre 200 y 900 mg, 300 y 900 mg, o 350 y 850 mg, o 390 y 810 mg. Es posible administrar uno o dos comprimidos, y en algunos casos se emplean dos comprimidos para una dosis oral diaria de 100, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850 o 900 mg, tal como 350, 400, 450, 750, 800 u 850 mg.

[0196] El rango de dosis se puede lograr con un comprimido o con dos comprimidos; por ejemplo, cuando se administran dos comprimidos, cada uno contiene la mitad de la dosis.

[0197] La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, tal como una o dos veces al día. Las concentraciones particulares de dosis son de 400

mg u 800 mg.

f. *Términos y definiciones utilizados*

[0198] A los términos que no se definen específicamente en la presente se les debe otorgar los significados que les otorgarían las personas del oficio de nivel medio, en función de la divulgación y el contexto. Sin embargo, como se usan en la memoria descriptiva, y a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado y se respetan las siguientes convenciones.

[0199] El término "alrededor de" significa 5 % más o menos del valor especificado. Por lo tanto, alrededor de 100 minutos también podría leerse como entre 95 y 105 minutos.

[0200] Cuando un compuesto de la presente invención se representa en forma de un nombre químico y como una fórmula, la fórmula debe prevalecer en caso de discrepancia. Se puede usar un asterisco en las subfórmulas para indicar el enlace que se conecta con la molécula de núcleo definida.

[0201] A menos que se indique específicamente, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químicos determinados abarcan tautómeros y todos los estereoisómeros, isómeros ópticos e isómeros geométricos (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros E/Z, etc.) y racematos de estos, así como mezclas en diferentes proporciones de cada uno de los enantiómeros, mezclas de diastereómeros o mezclas de cualquiera de las formas anteriores en las que existen tales isómeros y enantiómeros, así como sales, incluso sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de aquellos y solvatos de aquellos, como por ejemplo hidratos, incluso solvatos de los compuestos libres o solvatos de una sal del compuesto.

[0202] Como se usa en la presente, el término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

[0203] El término "opcionalmente sustituido" significa, dentro del alcance de la invención, el grupo mencionado anteriormente, opcionalmente sustituido por un grupo de bajo peso molecular. Los ejemplos de grupos de bajo peso molecular considerados químicamente relevantes son grupos que consisten en 1-200 átomos. De interés son los grupos que no tienen efectos negativos en la eficacia farmacológica de los compuestos. Por ejemplo, los grupos pueden comprender:

cadenas de carbono lineales o ramificadas, opcionalmente interrumpidas por

heteroátomos, opcionalmente sustituidas por anillos, heteroátomos u otros grupos funcionales comunes;

sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos que consisten en átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos, que a su vez pueden estar sustituidos por grupos funcionales; o

una serie de sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos que consisten en átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos que pueden estar ligados por una o más cadenas de carbono, opcionalmente interrumpidos por heteroátomos, opcionalmente sustituidos por heteroátomos u otros grupos funcionales comunes.

[0204] Los compuestos descritos en la presente pueden existir como sales aceptables desde el punto de vista terapéutico. La presente invención incluye los compuestos enumerados anteriormente en forma de sales, que incluyen sales de adición ácida. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Tales sales de adición ácida normalmente serán aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Sin embargo, las sales de sales no aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden ser útiles en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También se pueden formar sales de adición básica y estas pueden ser aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, véase *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley- VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

[0205] El término "sal aceptable desde el punto de vista terapéutico", como se usa en la presente, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en la presente que son solubles en agua o aceite o dispersables y aceptables desde el punto de vista terapéutico como se define en la presente. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o, en forma separada, mediante la reacción del compuesto apropiado en forma de base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición ácida representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formiato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, metansulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalensulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato,

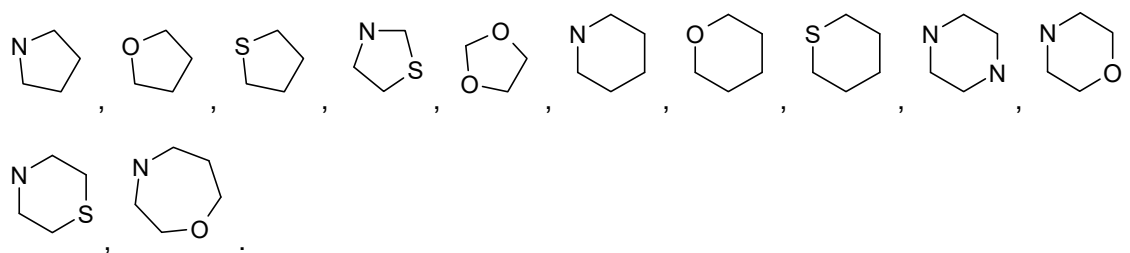
succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluensulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos descritos en la presente pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden usarse para formar sales de adición aceptables desde el punto de vista terapéutico incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico. También se pueden formar sales mediante la coordinación de los compuestos con un metal alcalino o un ion alcalinotérreo. Por lo tanto, la presente invención contempla sales de sodio, potasio, magnesio y calcio de los compuestos descritos en la presente, y similares.

[0206] Se pueden preparar sales de adición básica durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos mediante la reacción de un grupo carboxi con una base adecuada, tal como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal o con amoníaco, o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de sales aceptables desde el punto de vista terapéutico incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N, N-dibencilfeniletilamina, 1-efenamina y N,P-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición básica incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

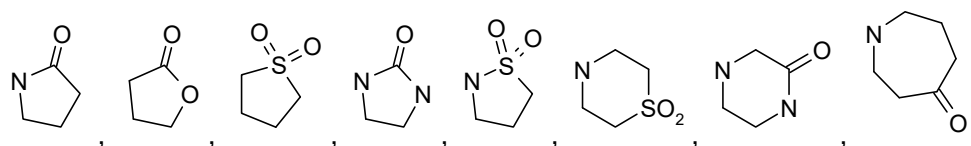
[0207] Si bien puede ser posible administrar los compuestos de la presente invención como producto químico crudo, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, en la presente se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en la presente, o uno o más ésteres, profármacos, amidas, solvatos o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, junto con uno o más portadores aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. Los portadores deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se puede usar cualquiera de las técnicas, portadores y

excipientes conocidos según sea adecuado y como se comprendan en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden elaborarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formulación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

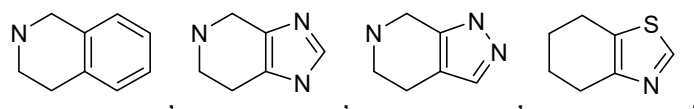
[0208] El término anillos heterocíclicos ("het") significa anillos heterocíclicos saturados o insaturados de cinco, seis o siete miembros o heteroanillos bicíclicos de 5-10 miembros que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno; el anillo puede estar ligado a la molécula por un átomo de carbono o, de estar presente, por un átomo de nitrógeno. Los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos saturados o insaturados de cinco, seis o siete miembros:



[0209] A menos que se indique lo contrario, se puede proporcionar un anillo heterocíclico con un grupo ceto. Los ejemplos incluyen:

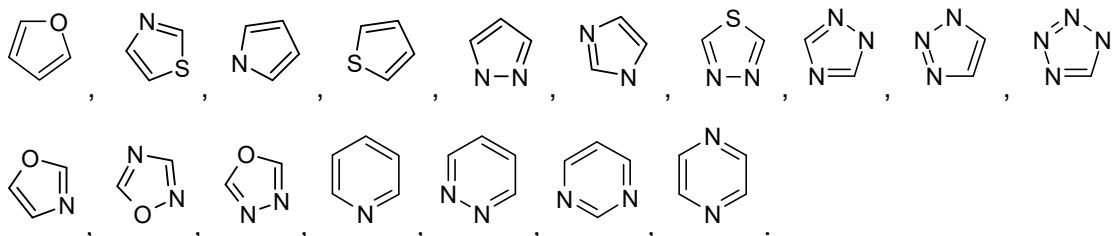


[0210] Los ejemplos de heteroanillos bicíclicos de 5-10 miembros son pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,



[0211] Aunque el término anillos heterocíclicos incluye grupos aromáticos heterocíclicos, el término grupos aromáticos heterocíclicos ("hetarilo") se refiere a grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros, o anillos de hetarilo bicíclicos de 5-10 miembros que pueden contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, que contienen suficientes enlaces dobles conjugados como para formar un sistema aromático. El anillo puede estar

ligado a la molécula a través de un átomo de carbono o, si está presente, a través de un átomo de nitrógeno. Los siguientes son ejemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis miembros:



[0212] Los ejemplos de anillos hetarilos bicíclicos de 5-10 miembros incluyen pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina.

[0213] Como se usa en la presente, el término "halógeno" se refiere a un sustituyente de halógeno seleccionado de fluoro, cloro, bromo o yodo.

[0214] El término "C₁₋₆-alquilo" (que incluye aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 6 átomos de carbono, y el término "C₁₋₄-alquilo" significa grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono están presentes en algunos casos. Los ejemplos de estos incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo o hexilo. Las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. también pueden usarse opcionalmente para los grupos mencionados anteriormente. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo, etc.

[0215] El término "C₁₋₆-alquileno" (que incluye aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquileno ramificados y no ramificados con de 1 a 6 átomos de carbono, y el término "C₁₋₄-alquileno" significa grupos alquileno ramificados y no ramificados con de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquileno con de 1 a 4 átomos de carbono están presentes en algunos casos. Los ejemplos incluyen: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno o hexileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propileno, butileno, pentileno y hexileno también incluyen todas las

formas isoméricas posibles de los grupos relevantes con la misma cantidad de carbonos. De este modo, por ejemplo, propilo también incluye 1-metiletileno, y butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

[0216] El término " C_{2-6} -alquenilo" (que incluye aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquenilo ramificados y no ramificados con de 2 a 6 átomos de carbono, y el término " C_{2-4} -alquenilo" significa grupos alquenilo ramificados y no ramificados con de 2 a 4 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un enlace doble. De interés en algunas formas de realización son los grupos alquenilo con de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Así, por ejemplo, propenilo incluye 1-propenilo y 2-propenilo y butenilo incluye 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

[0217] El término " C_{2-6} -alquenileno" (que incluye aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquenileno ramificados y no ramificados con de 2 a 6 átomos de carbono, y el término " C_{2-4} -alquenileno" significa grupos alquenileno ramificados y no ramificados con de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquenileno con de 2 a 4 átomos de carbono están presentes en algunos casos. Los ejemplos incluyen: etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno o hexenileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos respectivos con la misma cantidad de carbonos. Así, por ejemplo, propenilo también incluye 1-metiletenileno y butenilo incluye 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno.

[0218] El término " C_{2-6} -alquinilo" (que incluye aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquinilo ramificados y no ramificados con de 2 a 6 átomos de carbono, y el término " C_{2-4} -alquinilo" significa grupos alquinilo ramificados y no ramificados con de 2 a 4 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un enlace triple. Los grupos alquinilo con de 2 a 4 átomos de carbono están presentes en algunos casos. Los ejemplos incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos respectivos. Así, por ejemplo, propinilo incluye 1-propinilo y 2-propinilo y butinilo incluye 1-, 2- y 3-

butinilo, 1-metil-1-propinilo, 1-metil-2-propinilo, etc.

[0219] El término " C_{2-6} -alquinileno" (que incluye aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquinileno ramificados y no ramificados con de 2 a 6 átomos de carbono, y el término " C_{2-4} -alquinileno" significa grupos alquileno ramificados y no ramificados con de 2 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquinileno con de 2 a 4 átomos de carbono están presentes en algunos casos. Los ejemplos incluyen: etinileno, propinileno, 1-metiletinileno, butinileno, 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno, pentinileno, 1,1-dimetilpropinileno, 2,2-dimetilpropinileno, 1,2-dimetilpropinileno, 1,3-dimetilpropinileno o hexinileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos respectivos con la misma cantidad de carbonos. De este modo, por ejemplo, propinilo también incluye 1-metiletinileno y butinileno incluye 1-metilpropinileno, 1,1-dimetiletinileno, 1,2-dimetiletinileno.

[0220] Como se usa en la presente, el término " C_{3-6} -cicloalquilo" (que incluye aquellos que son parte de otros grupos) se refiere a grupos alquilo cíclicos con de 3 a 8 átomos de carbono, de interés en ciertas formas de realización son los grupos alquilo cíclicos con de 5 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

[0221] El término " C_{1-6} -haloalquilo" (que incluye aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 6 átomos de carbono, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro o bromo, tal como flúor y cloro, donde en algunos casos el átomo de halógeno es flúor. El término " C_{1-4} -haloalquilo" significa grupos alquilo ramificados y no ramificados de manera correspondiente con de 1 a 4 átomos de carbono, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan de manera análoga a lo que se indicó anteriormente. C_{1-4} -haloalquilo está presente en algunos casos. Los ejemplos incluyen: CH_2F , CHF_2 , CF_3 .

[0222] El término " C_{1-n} -alquilo", en donde n es un número entero de 2 a n , ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal que tiene de 1 a n átomos de C. Por ejemplo, el término C_{1-5} -alquilo abarca los radicales H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$,

$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ y $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

[0223] El término "C_{1-n}-haloalquilo", en donde n es un entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical hidrocarburo acíclico, saturado, ramificado o lineal que tiene de 1 a n átomos de C, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro o bromo, tal como flúor y cloro, donde en algunos casos el halógeno es flúor. Los ejemplos incluyen: CH_2F , CHF_2 , CF_3 .

[0224] El término "C_{1-n}-alquileo", en donde n es un entero de 2 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical alquilo divalente acíclico de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a n átomos de carbono. Por ejemplo, el término C₁₋₄-alquileo incluye $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3))_2-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$.

[0225] El término "C_{2-n}-alqueno" se usa para un grupo como se define en la definición de "C_{1-n}-alquilo" con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un enlace doble.

[0226] El término "C_{2-n}-alquino" se usa para un grupo como se define en la definición de "C_{1-n}-alquilo" con al menos dos átomos de carbono, si al menos dos de esos átomos de carbono de dicho grupo están unidos entre sí mediante un enlace triple.

[0227] El término "C_{3-n}-cicloalquilo", en donde n es un número entero de 4 a n, ya sea solo o en combinación con otro radical, se refiere a un radical de hidrocarburo cíclico, saturado, no ramificado que tiene de 3 a n átomos de C. Por ejemplo, el término C₃₋₇-cicloalquilo incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

g. Combinaciones

[0228] Los compuestos de la Fórmula general 1 se pueden usar solos o en combinación con otras sustancias activas de la Fórmula 1 de acuerdo con la invención. Los compuestos de la Fórmula general 1 también se pueden combinar, opcionalmente, con otras sustancias farmacológicamente activas. Estas incluyen agonistas del adrenoreceptor β_2 (acción de corta y larga duración), anticolinérgicos (acción de corta y larga duración), esteroides antiinflamatorios (corticoesteroides orales y tópicos),

cromoglicato, metilxantina, miméticos de glucocorticoides disociados, inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE7, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, agonistas de dopamina, antagonistas de PAF, derivados de Lipoxina A4, moduladores de FPRL1, antagonistas del receptor de LTB4 (BLT1, BLT2), antagonistas del receptor de histamina H1, antagonistas del receptor de histamina H4, antagonistas del receptor de histamina H1/H3 dual, inhibidores de PI3 quinasa, inhibidores de tirosina quinasas no receptoras, por ejemplo, LYN, LCK, SYK, ZAP-70, FYN, BTK o ITK, inhibidores de quinasas MAP, por ejemplo, p38, ERK1, ERK2, JNK1, JNK2, JNK3 o SAP, inhibidores de la vía de señalización de NF- κ B, como por ejemplo inhibidores de quinasa IKK2, inhibidores de iNOS, inhibidores de MRP4, inhibidores de la biosíntesis de leucotrieno, como por ejemplo inhibidores de 5-lipoxigenasa (5-LO), inhibidores de cPLA2, inhibidores de leucotrieno A4 hidrolasa o inhibidores de FLAP, agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), antagonistas de CRTH2, moduladores del receptor de DP1, antagonistas del receptor de tromboxano, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR⁴, antagonistas de CCR¹, antagonistas de CCR5, antagonistas de CCR6, antagonistas de CCR7, antagonistas de CCR8, antagonistas de CCR9, antagonistas de CCR30, antagonistas de CXCR³, antagonistas de CXCR⁴, antagonistas de CXCR², antagonistas de CXCR¹, antagonistas de CXCR5, antagonistas de CXCR6, antagonistas de CX3CR³, antagonistas de neuroquinina (NK1, NK2), moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato, inhibidores de esfingosina-1-fosfato liasa, moduladores del receptor de adenosina, como por ejemplo agonistas de A2a, moduladores de receptores purinérgicos, como por ejemplo inhibidores de P2X7, activadores de histona deacetilasa (HDAC), antagonistas de bradicinina (BK1, BK2), inhibidores de TACE, moduladores de PPAR-gama, inhibidores de quinasa Rho, inhibidores de enzima que convierte la interleucina 1-beta (ICE), moduladores de receptores tipo Toll (TLR), inhibidores de la HMG-CoA reductasa, antagonistas de VLA-4, inhibidores de ICAM-1, agonistas de SHIP, antagonistas del receptor de GABA_A, inhibidores de ENaC, moduladores del receptor de melanocortina (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R, MC5R), antagonistas de CGRP, antagonistas de endotelina, antagonistas de TNF α , anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-GM-CSF, anticuerpos anti-CD46, anticuerpos anti-IL-1, anticuerpos anti-IL-2, anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-IL-4/IL-13, anticuerpos anti-TSLP, anticuerpos anti-OX40, agentes mucorreguladores, agentes inmunoterapéuticos, compuestos para tratar la inflamación de las vías respiratorias, compuestos para tratar la tos, inhibidores de VEGF, pero también

combinaciones de dos o tres sustancias activas.

[0229] También se contemplan betamiméticos, anticolinérgicos, corticoesteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de CRTH2, inhibidores de 5-LO, antagonistas del receptor de histamina e inhibidores de SYK, pero también combinaciones de dos o tres sustancias activas, por ejemplo, betamiméticos con corticoesteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4; anticolinérgicos con betamiméticos, corticoesteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4, corticoesteroides con inhibidores de PDE4, inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4; inhibidores de PDE4 con inhibidores de CRTH2 o antagonistas de LTD4; e inhibidores de CRTH2 con antagonistas de LTD4.

[0230] La invención también contempla el tratamiento conjunto de las indicaciones descritas en la presente mediante el uso de los compuestos de la Fórmula general 1 más un tratamiento anti-VEGF (por ejemplo, uno o más moduladores e inhibidores de VEGF). En diversos aspectos, el método comprende mejorar la agudeza visual mediante la administración de un compuesto de la Fórmula 1 y la administración adicional de un tratamiento anti-VEGF que reduce el efecto biológico de VEGF en el sitio diana. Los moduladores/inhibidores de VEGF incluyen, entre otros, inhibidores de VEGF-A de anticuerpos y moléculas pequeñas tales como ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, que se enumeran a modo de ejemplo y no de limitación. También se contemplan constructos similares a anticuerpos anti-VEGF, tales como el inhibidor de VEGF de fragmento de anticuerpo monocatenario brotucizumab (también conocido como RTH258). Además, los compuestos de la Fórmula general 1 pueden usarse en combinación con moduladores o inhibidores del receptor de VEGF tales como inhibidores de anticuerpos y moléculas pequeñas del receptor de VEGF o de mecanismos de señalización corriente abajo. Los ejemplos, a modo de ejemplo y entre otros, incluyen sunitinib, sorafenib, cabozantinib, ponatinib y axitinib. La divulgación contempla un régimen terapéutico que comprende la administración del compuesto de la Fórmula 1 y la administración de uno o más cualesquiera de los siguientes: un aptámero que inhibe la expresión o función de VEGF, tal como pegaptanib sódico (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals, Cedar Knolls, NJ); un aptámero que se fija selectivamente a la isoforma VEGFA 165); un inhibidor de la tirosina quinasa (por ejemplo, PAN-90806, una gota para los ojos anti-VEGF tópica, PanOptica, Bernardsville, NJ); siARN (por ejemplo, Bevasiranib); VEGF soluble o un vector de tratamiento génico que codifica un VEGF soluble, tal como RGX-314 (Regenxbio Inc);

o una proteína del receptor de VEGF soluble, tal como conbercept (una fusión del dominio 2 de VEGFR-1, los dominios 3 y 4 de VEGFR-2 y la región IgG1 Fc).

[0231] En estas formas de realización, los compuestos que forman la combinación se coadministran a un sujeto. Los términos "coadministración" y "en combinación con" incluyen la administración de dos o más agentes terapéuticos, ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos. En una forma de realización, los agentes están presentes en la célula o en el cuerpo del sujeto al mismo tiempo o ejercen su efecto biológico o terapéutico al mismo tiempo. En una forma de realización, los agentes terapéuticos están en la misma composición o forma de dosis unitaria. En otras formas de realización, los agentes terapéuticos están en composiciones o formas de dosis unitarias separadas. En ciertas formas de realización, un primer agente se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera concurrente con, o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) la administración de un segundo agente terapéutico. La "administración concomitante" de un fármaco terapéutico conocido con una composición farmacéutica de la presente divulgación significa la administración del compuesto y el segundo agente en un momento tal que tanto el fármaco conocido como la composición de la presente invención tendrán un efecto terapéutico. Tal administración concomitante puede implicar la administración concurrente (es decir, al mismo tiempo), previa o posterior del fármaco con respecto a la administración de un compuesto de interés. Las vías de administración de los dos agentes pueden variar, y a continuación se describen con mayor detalle vías de administración representativas. Una persona del oficio de nivel medio no tendría dificultades para determinar el momento, la secuencia y las dosis de administración adecuadas para fármacos y compuestos particulares de la presente divulgación. En algunas formas de realización, los compuestos (por ejemplo, un compuesto de interés y el al menos un compuesto adicional) se administran al sujeto dentro de las veinticuatro horas con respecto al otro, tal como dentro de las 12 horas con respecto al otro, dentro de las 6 horas con respecto al otro, dentro de las 3 horas con respecto al otro, o dentro de 1 hora con respecto al otro. En ciertas formas de realización, los compuestos se administran

dentro de 1 hora con respecto al otro. En ciertas formas de realización, los compuestos se administran de forma sustancialmente simultánea. Por administrado de forma sustancialmente simultánea se entiende que los compuestos se administran al sujeto dentro de alrededor de 10 minutos o menos con respecto al otro, tal como 5 minutos o menos, o 1 minuto o menos con respecto al otro.

h. Formas farmacéuticas

[0232] Las preparaciones adecuadas para administrar los compuestos de la Fórmula 1 y las formas de cocrystal o de sal de las Fórmulas 2 y 2a incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones y polvos, etc. El contenido de los compuestos farmacéuticamente activos debe estar en el rango de 0,05 a 90 % en peso, tal como de 0,1 a 50 % en peso, de la composición en su totalidad. Los comprimidos adecuados pueden obtenerse, por ejemplo, al mezclar las sustancias activas con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, desintegrantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para demorar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

[0233] Por consiguiente, se pueden preparar comprimidos recubiertos al recubrir núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias que se usan habitualmente para el recubrimiento de comprimidos, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación demorada o evitar incompatibilidades, el núcleo también puede tener varias capas. De modo similar, el recubrimiento de comprimidos puede consistir en varias capas para lograr una liberación demorada, mediante el posible uso de los excipientes antes mencionados para los comprimidos.

[0234] Los jarabes o elixires que contienen las sustancias activas o combinaciones de estas de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente un endulzante, tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, y un potenciador del sabor, por ejemplo, un saborizante tal como extracto de naranja o vainilla. También pueden contener adyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como p-hidroxibenzoatos.

[0235] Las soluciones se preparan de la manera habitual, por ejemplo, con la adición de agentes isotónicos, conservantes tales como p-hidroxibenzoatos o

estabilizantes tales como sales de metales alcalinos de ácido etilendiamintetraacético, opcionalmente mediante el uso de emulgentes y/o dispersantes, mientras que, si se usa agua como diluyente, por ejemplo, se pueden usar opcionalmente solventes orgánicos como solubilizantes o coadyuvantes de disolución, y las soluciones se pueden transferir a viales o ampollas de inyección o botellas de infusión.

[0236] Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de sustancias activas pueden prepararse, por ejemplo, al mezclar las sustancias activas con portadores inertes tales como lactosa o sorbitol y envasarlas en cápsulas de gelatina.

[0237] Se pueden obtener supositorios adecuados, por ejemplo, al mezclarlos con portadores proporcionados para tal fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de estos.

[0238] Los excipientes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, agua, solventes orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de maní o sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo, caolín, arcilla, talco, piedra caliza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, silicatos y ácido silícico altamente disperso), azúcares (por ejemplo, caña de azúcar, lactosa y glucosa), emulgentes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito residuales, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

[0239] Para uso oral, los comprimidos obviamente pueden contener, además de los portadores especificados, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diversas sustancias adicionales, tales como almidón, tal como almidón de papa, gelatina y similares. También se pueden usar lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para producir los comprimidos. En el caso de suspensiones acuosas, las sustancias activas pueden combinarse con diversos potenciadores de sabor o colorantes, además de los excipientes mencionados anteriormente.

[0240] Para administrar los compuestos de la Fórmula **1** o las formas de cocrystal o de sal de las Fórmulas **2 y 2a**, se emplean, en algunos casos, preparaciones o formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsores o soluciones inhalables libres de propulsores. Dentro del alcance de la

presente invención, el término soluciones inhalables libres de propulsores también incluye concentrados o soluciones inhalables estériles listas para usar. Las formulaciones que se pueden usar dentro del alcance de la presente invención se describen en mayor detalle en la siguiente sección de la memoria descriptiva.

[0241] Los polvos inhalables que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden contener un compuesto de la Fórmula 1 o una forma de cocrystal o de sal de las Fórmulas 2 y 2a, ya sea en soledad o en mezcla con excipientes aceptables desde el punto de vista fisiológico adecuados.

[0242] Si las sustancias activas de los compuestos de la Fórmula 1 o las formas de cocrystal o de sal de las Fórmulas 2 y 2a están presentes en mezcla con excipientes aceptables desde el punto de vista fisiológico, se pueden usar los siguientes excipientes aceptables desde el punto de vista fisiológico para preparar estos polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (por ejemplo, glucosa o arabinosa), disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligosacáridos y polisacáridos (por ejemplo, dextranos), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes. En algunos casos, se usan mono o disacáridos, tales como lactosa o glucosa, por ejemplo, en forma de sus hidratos. En algunos casos, se emplea lactosa, por ejemplo, en forma de lactosa monohidrato, como excipiente.

[0243] Dentro del alcance de los polvos inhalables de acuerdo con la invención, los excipientes tienen un tamaño de partícula promedio máximo de hasta 250 μm , tal como de entre 10 y 150 μm , e incluso de entre 15 y 80 μm . A veces puede parecer apropiado agregar fracciones de excipiente más finas con un tamaño de partícula promedio de 1 a 9 μm al excipiente mencionado anteriormente. Estos excipientes más finos también se seleccionan del grupo de posibles excipientes enumerados en la presente anteriormente. Finalmente, para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención, la sustancia activa micronizada de los compuestos de la Fórmula 1 o las formas de cocrystal o de sal de las Fórmulas 2 y 2a, tal como con un tamaño de partícula promedio de 0,5 a 10 μm , inclusive de 1 a 5 μm , se agrega a la mezcla de excipientes. En el estado de la técnica se conocen procesos para producir los polvos inhalables de acuerdo con la invención mediante molienda y micronización y, finalmente, mezcla de los ingredientes.

[0244] Los polvos inhalables de acuerdo con la invención se pueden administrar mediante el uso de inhaladores conocidos en el estado de la técnica.

[0245] Los aerosoles de inhalación que contienen gas propulsor de acuerdo con la

invención pueden contener un compuesto de la Fórmula **1** o una forma de cocrystal o de sal de las Fórmulas **2 y 2a** en disolución en el gas propulsor o en forma dispersa. Los compuestos de la Fórmula **1** o las formas de cocrystal o de sal de las Fórmulas **2 y 2a** pueden estar contenidos en formulaciones separadas o en una formulación común, en la que ambos están disueltos, ambos están dispersos o en cada caso solo un componente está disuelto y el otro está disperso. Los gases propulsores que se pueden usar para preparar los aerosoles de inhalación se conocen en el estado de la técnica. Los gases propulsores adecuados se seleccionan de hidrocarburos tales como n-propano, n-butano o isobutano, y halohidrocarburos tales como derivados fluorinados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores mencionados anteriormente se pueden usar solos o mezclados entre sí. Los gases propulsores específicos que se pueden emplear son derivados de alcanos halogenados seleccionados de TG134a y TG227 y mezclas de estos.

[0246] Los aerosoles de inhalación accionados por propulsores también pueden contener otros ingredientes, tales como cosolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y ajustadores de pH. Todos estos ingredientes son conocidos en la técnica.

[0247] Los aerosoles de inhalación accionados por propulsores de acuerdo con la invención mencionados anteriormente pueden administrarse mediante el uso de inhaladores conocidos en la técnica (MDI = inhaladores de dosis medida).

[0248] Además, las sustancias activas de los compuestos de la Fórmula **1** o las formas de cocrystal o de sal de las Fórmulas **2 y 2a** de acuerdo con la invención pueden administrarse en forma de soluciones y suspensiones inhalables libres de propulsores. El solvente utilizado puede ser acuoso o alcohólico, tal como una solución etanólica. El solvente puede ser agua sola o una mezcla de agua y etanol. La proporción relativa de etanol en comparación con agua no está limitada, pero el máximo puede ser, en algunos casos, de hasta 70 por ciento en volumen, tal como de hasta 60 por ciento en volumen e incluso de hasta 30 por ciento en volumen. El resto del volumen puede estar compuesto de agua. Las soluciones o suspensiones que contienen un compuesto de la Fórmula **1** o una forma de cocrystal o de sal de las Fórmulas **2 y 2a** se ajustan a un pH de 2 a 7, tal como de 2 a 5, mediante ácidos adecuados. El pH puede ajustarse con ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados incluyen ácido

ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, etc. Los ácidos inorgánicos que se emplean en algunos casos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. También es posible usar los ácidos que ya han formado una sal de adición ácida con una de las sustancias activas. De los ácidos orgánicos, el ácido ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico se emplean en algunos casos. Si se desea, se pueden usar mezclas de los ácidos anteriores, particularmente en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo como saborizantes, antioxidantes o agentes formadores de complejos, tales como ácido cítrico o ácido ascórbico, por ejemplo. De acuerdo con la invención, en algunos casos ácido clorhídrico para ajustar el pH.

[0249] Si se desea, la adición de ácido edético (EDTA) o una de las sales conocidas de este, edetato de sodio, como estabilizante o agente formador de complejos, puede omitirse en estas formulaciones. Otras formas de realización pueden contener este compuesto o estos compuestos. En una forma de realización, el contenido a base de edetato de sodio es menor de 100 mg/100 mL, tal como menor de 50 mg/100 mL, incluso menor de 20 mg/100 mL. En algunos casos, se emplean soluciones inhalables en las que el contenido de edetato de sodio es de 0 a 10 mg/100 mL. Se pueden agregar cosolventes y/u otros excipientes a las soluciones inhalables libres de propulsores. Los cosolventes que se pueden emplear son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes, en particular, alcohol de isopropilo, glicoles, en particular, alcoholes de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Los términos excipientes y aditivos en este contexto se refieren a cualquier sustancia aceptable desde el punto de vista farmacológico que no sea una sustancia activa, pero que pueda formularse con la sustancia o sustancias activas en el solvente fisiológicamente adecuado para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancia activa. En algunos casos, estas sustancias no tienen efecto farmacológico o, en relación con el tratamiento deseado, no tienen un efecto farmacológico discernible o, al menos, no tienen un efecto farmacológico indeseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica final, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos farmacéuticos conocidos en la técnica. Los

aditivos también incluyen sales aceptables desde el punto de vista farmacológico, tales como cloruro de sodio, como agentes isotónicos.

[0250] Los excipientes que se emplean en algunas formas de realización incluyen antioxidantes, tales como, por ejemplo, ácido ascórbico, siempre que no se haya usado aún para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares que se producen en el cuerpo humano.

[0251] Se pueden usar conservantes para proteger la formulación de la contaminación causada por patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que se conocen en la técnica, en particular, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o benzoatos tales como benzoato de sodio en la concentración conocida en el estado de la técnica. Los conservantes mencionados anteriormente están, en algunos casos, presentes en concentraciones de hasta 50 mg/100 mL, con mayor preferencia de entre 5 y 20 mg/100 mL. Las formulaciones de algunas formas de realización contienen, además del solvente, agua y los compuestos de la Fórmula 1 o las formas de cocrystal o de sal de las Fórmulas 2 y 2a, solo cloruro de benzalconio y edetato de sodio. En una forma de realización, no hay edetato de sodio presente.

[0252] La dosis de los compuestos de acuerdo con la invención es naturalmente altamente dependiente del método de administración y de la afección que se está tratando. Cuando se administran por inhalación, los compuestos de la Fórmula 1 o las formas de cocrystal o de sal de las Fórmulas 2 y 2a se caracterizan por una alta potencia incluso a dosis en el rango de μg . Los compuestos de la Fórmula 1 o las formas de cocrystal o de sal de las Fórmulas 2 y 2a también se pueden usar eficazmente por encima del rango de μg . La dosis puede estar entonces en el rango de gramos, por ejemplo.

[0253] En otro aspecto, la presente invención se refiere a las formulaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente como tales, que se caracterizan porque contienen un compuesto de la Fórmula 1 o una forma de cocrystal o de sal de las Fórmulas 2 y 2a, particularmente las formulaciones farmacéuticas mencionadas anteriormente que pueden administrarse por inhalación.

[0254] Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran la presente invención sin restringir su alcance.

Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	sustancia activa 1, 2 o 2a	100 mg
	lactosa	140 mg
	almidón de maíz	240 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	estearato de magnesio	5 mg
		500 mg

[0255] Se mezclan la sustancia activa finamente molida, lactosa y algo del almidón de maíz. La mezcla se criba, luego se humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se somete a granulación húmeda y se seca. Los gránulos, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se criban y se mezclan. La mezcla se prensa en comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B)	<u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	sustancia activa 1, 2 o 2a	80 mg
	lactosa	55 mg
	almidón de maíz	190 mg
	celulosa microcristalina	35 mg
	polivinilpirrolidona	15 mg
	almidón de carboximetilo de sodio	23 mg
	estearato de magnesio	2 mg
		400 mg

[0256] Se mezclan la sustancia activa finamente molida, algo del almidón de maíz, lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona, la mezcla se criba y se trabaja con el resto del almidón de maíz y agua para formar un granulado que se seca y se criba. El almidón de carboximetilo de sodio y el estearato de magnesio se agregan y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

C)	<u>Solución en ampolla</u>	
	sustancia activa 1, 2 o 2a	50 mg
	cloruro de sodio	50 mg
	agua para iny.	5 mL

[0257] La sustancia activa se disuelve en agua en su propio pH u opcionalmente en

un pH de 5,5 a 6,5, y se agrega cloruro de sodio para volver isotónica la solución. La solución resultante se filtra para eliminar los pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas a ampollas, que luego se esterilizan y se sellan con calor. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

D) Aerosol dosificador

sustancia activa 1, 2 o 2a	0,005 mg
trioleato de sorbitán	0,1
monofluorotriclorometano y TG134a : TG227 2:1	hasta 100

[0258] La suspensión se transfiere a un recipiente de aerosol convencional con válvula dosificadora. Preferentemente, se liberan 50 µl de suspensión en cada actuación. La sustancia activa también puede liberarse en dosis más altas si se desea (por ejemplo, 0,02 % en peso).

E) Soluciones (en mg/100 mL)

sustancia activa 1, 2 o 2a	333,3 mg
cloruro de benzalconio	10,0 mg
EDTA	50,0 mg
HCl (1N)	hasta pH 2,4

[0259] Esta solución se puede preparar de la manera habitual.

F) Polvo inhalable

sustancia activa 1, 2 o 2a	12 mg
lactosa monohidrato	hasta 25 mg

[0260] El polvo inhalable se prepara de la manera habitual mezclando los ingredientes individuales.

i. Indicaciones

[0261] Se proporcionan métodos para mejorar la agudeza visual, los cuales incluyen métodos para mejorar la agudeza visual mediante el tratamiento de un sujeto/paciente al respecto de enfermedades asociadas a la retina. En algunos aspectos, el sujeto padece (o se le diagnostica que padece) una enfermedad asociada a la retina que produce una pérdida de la agudeza visual. La enfermedad asociada a la retina puede estar asociada con neovascularización, o la enfermedad asociada a la retina puede no incluir un componente vascular (es decir, puede no surgir de la neovascularización o estar asociada a esta). Por ejemplo, el paciente puede, en diversas formas de realización, padecer una pérdida de la agudeza visual que no es causada por neovascularización ocular. Los aspectos de los métodos incluyen la modulación de

CCR3, por ejemplo, con un agente modulador de CCR3, de manera suficiente para mejorar la agudeza visual y, en diversos aspectos, tratar al paciente al respecto de la enfermedad asociada a la retina. Los métodos incluyen mejorar la agudeza visual (por ejemplo, al tratar la enfermedad asociada a la retina) con una composición biodisponible y administrable por vía oral, que incluye una composición de compuesto de la Fórmula 1, un cocrystal o sal de las Fórmulas 2 o 2a, o una formulación de la Fórmula 3, los cuales se describieron anteriormente. La composición, que modula CCR3, puede administrarse a un paciente/sujeto que necesita mejorar la agudeza visual, incluso sujetos diagnosticados con la enfermedad asociada a la retina, tal como degeneración macular relacionada con la edad (formas seca o húmeda), oclusión de la vena central de la retina, oclusión de la arteria retiniana central, edema macular (tal como edema macular diabético), glaucoma, enfermedad de Stargardt, retinopatía del prematuro o retinopatía diabética, las cuales se describen en mayor detalle más adelante. Los métodos de la invención pueden comprender además monitorear la mejora en la progresión de la enfermedad asociada a la retina a través de la agudeza visual u otras pruebas. Diversas indicaciones de enfermedades asociadas a la retina de ejemplo se describen con más detalle a continuación.

j. Indicaciones de enfermedades asociadas a la retina

i. Degeneración macular

[0262] *Degeneración macular.* Degeneración macular es un término clínico que se usa para describir una familia de enfermedades que se caracterizan por una pérdida progresiva de la visión central asociada con anormalidades de la membrana de Bruch, la coroides, la retina neural y/o el epitelio pigmentario de la retina. Estos trastornos incluyen afecciones muy comunes que afectan a sujetos de mayor edad, tales como la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), así como distrofias de inicio más temprano más raras que se pueden detectar en algunos casos en la primera década de vida. Otras maculopatías incluyen la distrofia macular de Carolina del Norte, la enfermedad de Best y Malattia leventinese.

[0263] La AMD es la principal causa de pérdida de visión permanente en personas mayores de 65 años, y afecta actualmente a aproximadamente 15 millones de estadounidenses. La AMD afecta las células fotorreceptoras sensibles a la luz y las células epiteliales pigmentadas en la mácula, el centro de la retina del ojo. Si bien puede no causar ceguera total, la enfermedad destruye la visión central, lo que hace imposible leer, mirar pantallas de monitor electrónico y conducir. No tiene cura documentada, nunca ha demostrado remisión espontánea, y los tratamientos eficaces

se ven limitados por una carga sustancial sobre el paciente y el cuidador, así como por efectos secundarios.

[0264] La retina, o porción neural del ojo, es una red complicada de células nerviosas que transforma la luz en impulsos nerviosos que viajan al cerebro, donde se interpretan como imágenes visuales. Hay cinco tipos de neuronas en la retina. Estas incluyen fotorreceptores, células bipolares, células ganglionares, células horizontales y células amacrinas. La parte central de la retina, llamada mácula, es responsable de la visión necesaria para la lectura y otros trabajos detallados. El daño a la mácula da como resultado una visión deficiente. El proceso de enfermedad más común que afecta la mácula es la AMD. En pacientes con AMD, los fotorreceptores retinianos y las células epiteliales de pigmento en la mácula mueren con el transcurso de varios años. La muerte celular y la pérdida gradual de la visión generalmente no comienzan hasta los 60 años o más, de ahí el nombre de degeneración macular relacionada con la edad.

[0265] Hay dos tipos de AMD: degeneración macular seca y degeneración macular húmeda. La degeneración macular seca, aunque más común, por lo general da como resultado una pérdida de visión menos grave y más gradual. Los pacientes afectados por AMD seca tienen una pérdida gradual de la visión central debido a la muerte de células fotorreceptoras y sus asociados cercanos, las células epiteliales pigmentadas de la retina (RPE), con sedimentación de una compleja mezcla amilácea cerosa, denominada "drusa". Los fotorreceptores, las células de la retina que de hecho "ven" luz, son esenciales para la visión. Las células RPE macrófagas son necesarias para la supervivencia, función y renovación de los fotorreceptores. Los pacientes con degeneración macular húmeda desarrollan nuevos vasos sanguíneos bajo la retina. A medida que las células fotorreceptoras y RPE se degeneran lentamente, los vasos sanguíneos tienden a crecer desde su ubicación normal en la coroides hacia una ubicación anormal debajo de la retina. Este nuevo crecimiento anormal de los vasos sanguíneos se llama neovascularización coroidea (CNV). Los vasos sanguíneos anormales tienen pérdidas y sangran, lo que causa hemorragia, hinchazón, tejido cicatricial y pérdida grave de la visión central. Solo 10 % de los pacientes con AMD tienen el tipo húmedo, pero este es responsable de 90 % de toda la ceguera resultante de la AMD.

ii. Oclusión de la vena central de la retina (CRVO)

[0266] La oclusión de la vena central de la retina, también conocida como CRVO, ocurre cuando la oclusión venosa impide que la sangre sin oxígeno fluya hacia fuera

de la vasculatura del ojo. Como resultado del menor flujo de sangre sin oxígeno en el ojo, la llegada de sangre rica en oxígeno a las capas superficiales de la retina se ve inhibida, lo que da como resultado un estado hipóxico. En respuesta, las capas superficiales de la retina producen factores proangiogénicos que contribuyen al desarrollo de edema macular anormal y neovascularización. Una de las utilidades de los compuestos de la Fórmula 1 es el tratamiento del edema macular y la neovascularización que resulta de la CRVO.

iii. Retinopatía del prematuro

[0267] La retinopatía del prematuro (ROP), que afecta a bebés prematuros, es una enfermedad ocular asociada tanto a la toxicidad del oxígeno como a la hipoxia local. Se cree que estas condiciones contribuyen al desarrollo de la ROP. La fisiopatología subyacente de la enfermedad es que las condiciones hipóxicas conducen a la estimulación de factores proangiogénicos que causan el crecimiento desorganizado de vasos sanguíneos que da como resultado cicatrices y desprendimiento de retina. Algunos pacientes con ROP pueden tenerla en forma leve y recuperarse completamente sin intervención terapéutica, pero en otros puede conducir a ceguera permanente. Se desconoce la causa exacta de la enfermedad, pero las principales hipótesis son que el oxígeno suplementario causa hipoxia retiniana local a través de vasoconstricción, lo cual desencadena la neovascularización, o que los procesos vasculares normales se ven embotados por oxígeno suplementario, pero cuando este se retira repentinamente se produce una rápida proliferación de enfermedad vascular y fibrovascular. La cirugía y la intervención terapéutica son tratamientos actuales para tratar la enfermedad en su forma grave. El tratamiento quirúrgico puede incluir cerclaje escleral y/o vitrectomía para el desprendimiento de retina. Sin embargo, la fotocoagulación inducida por láser es actualmente el pilar principal del tratamiento de la ROP. Los compuestos de la Fórmula 1 son útiles para la prevención de la neovascularización asociada con la ROP. Los compuestos descritos en la presente son útiles para mejorar la agudeza visual asociada con la ROP.

iv. Retinopatía diabética

[0268] La retinopatía diabética es una complicación de la diabetes que puede causar ceguera. El mecanismo a través del cual se produce es el daño a los vasos sanguíneos del tejido retiniano. La retinopatía diabética puede desarrollarse en sujetos con diabetes tipo 1 o tipo 2, que se asocia con la pérdida de control del contenido de azúcar en sangre. Los síntomas incluyen manchas o midesopsias en la visión del sujeto, visión borrosa, visión fluctuante, visión de color reducida, áreas de visión

oscuras/vacías y pérdida de visión, en donde ambos ojos suelen verse afectados. La causa de esta enfermedad es el exceso de azúcar en la sangre del sujeto, lo que provoca el bloqueo de los vasos sanguíneos que nutren la retina y da como resultado el bloqueo del suministro de sangre en la retina. En respuesta, la retina intenta hacer crecer nuevos vasos sanguíneos, con lo cual se producen factores proangiogénicos. Se produce una regulación inadecuada del crecimiento de estos vasos sanguíneos, lo que da como resultado vasos con pérdidas frecuentes.

[0269] Existen dos tipos de retinopatía diabética: retinopatía diabética temprana o neuropatía diabética no proliferativa (NPDR) y retinopatía diabética avanzada. La NPDR se produce cuando no crecen nuevos vasos sanguíneos, lo cual da como resultado el debilitamiento de las paredes de los vasos sanguíneos de la retina y la producción de microaneurismas. Estos microaneurismas pueden sobresalir y derramar líquido y sangre en la retina. A medida que se bloquean más vasos sanguíneos, la NPDR se vuelve más grave. Las fibras nerviosas de la retina y la mácula (parte central de la retina) pueden hincharse, lo cual es una condición conocida como edema macular. En la retinopatía diabética avanzada (o retinopatía diabética proliferativa), los vasos sanguíneos que se han dañado se cierran, lo que hace que crezcan vasos sanguíneos nuevos y anormales, lo que da como resultado una pérdida en el vítreo del ojo. El tejido cicatricial que resulta del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos puede causar desprendimiento de retina, así como un aumento de la presión ocular, lo que en última instancia causa daños en el nervio óptico y glaucoma.

k. Métodos de diagnóstico y monitoreo de la mejora de enfermedades asociadas a la retina y la agudeza visual

i. Introducción

[0270] Los métodos de la invención comprenden además métodos para diagnosticar enfermedades asociadas a la retina. A modo de ejemplo, tales métodos pueden incluir, entre otros, pruebas de agudeza visual (VA), rejillas de Amsler o degeneración macular, examen de retina con pupilas dilatadas, fotografía de fondo de ojo, angiografía con fluoresceína o tomografía de coherencia óptica (OCT), los cuales pueden determinar criterios de valoración tales como el espesor central de la retina (CRT).

ii. Agudeza visual (VA)

[0271] Un método que puede diagnosticar o determinar la progresión/mejora de la enfermedad son las pruebas de agudeza visual. Los métodos de prueba de la agudeza visual son bien conocidos por las personas del oficio de nivel medio. La agudeza visual

pone a prueba la nitidez de la visión del sujeto, a menudo mediante una "tabla optométrica", la más común de las cuales es la tabla optométrica de Snellen. Otros métodos de prueba de la agudeza visual incluyen el uso de la tabla del estudio de retinopatía diabética de tratamiento temprano (ETDRS), que, como con otras pruebas de VA, se puede usar para diagnosticar y medir la progresión/mejora de la agudeza visual de sujetos con enfermedades asociadas a la retina tales como, a modo de ejemplo y entre otras, degeneración macular, oclusión de la vena central de la retina, retinopatía del prematuro y retinopatía diabética. (Véase Bokinni, Y, *et al.*, Eye 29:1085-91 (2015)).

[0272] Un método para determinar la mejora de la agudeza visual en un paciente es determinar si el sujeto puede, tras el tratamiento, identificar más letras en la tabla de Snellen o ETDRS u en otras tablas similares en comparación con la cantidad que podían identificar antes del tratamiento. Dado que tales pruebas de agudeza visual requieren comunicación entre el sujeto y el profesional médico (por ejemplo, leer letras en voz alta), es difícil obtener lecturas análogas de agudeza visual cuando las pruebas son en modelos animales en estudios preclínicos.

[0273] La agudeza visual tiene la ventaja de ser un criterio de valoración clínico que puede ser independiente de otras pruebas visuales que dependen de la observación de la vascularización o neovascularización retiniana, tales como la fotografía/observación de fondo de ojo, la angiografía con fluoresceína o incluso la tomografía de coherencia óptica. Es decir, si un efecto mejorado sobre la agudeza visual no se debe a un mecanismo que afecta la vasculatura retiniana, entonces esta prueba aún puede revelar la eficacia de un tratamiento. Si bien la magnitud de mejora puede variar al respecto de un paciente determinado, en algunos casos la magnitud de mejora determinada mediante una prueba de agudeza visual, por ejemplo, como se describió anteriormente, es de 5 % o más, tal como de 10 % o más, incluso de 20 % o más.

iii. Rejillas de Amsler/degeneración macular

[0274] Un método que se usa regularmente para diagnosticar la degeneración macular y para determinar la progresión de la enfermedad es el uso de rejillas de Amsler (degeneración macular), cuyos métodos son bien conocidos por las personas del oficio de nivel medio. La rejilla comprende un cuadrado con apariencia similar al papel cuadriculado, en donde líneas oscuras forman una rejilla cuadrada y un punto oscuro se encuentra en el medio del cuadrado. Al cubrir cada ojo uno después del otro, el sujeto enfoca cada ojo individual en el punto oscuro, y observa si alguna de las

líneas de la cuadrícula aparece rota, distorsionada, ondulada o borrosa.

iv. Examen integral de retina con dilatación de la pupila

[0275] El examen integral de retina con dilatación de la pupila es un método a través del cual un especialista tal como un optometrista u oftalmólogo puede observar la retina de manera directa, y es bien conocido por las personas del oficio de nivel medio. El especialista administra gotas de dilatación ocular al sujeto. Las gotas pueden ser de dos tipos de medicamentos midriáticos, administrados en conjunto o por separado. Uno estimula la contracción de los músculos que dilatan la pupila (por ejemplo, fenilefrina), y el otro tipo relaja los músculos que hacen que la pupila se contraiga (por ejemplo, ciclopentolato). La dilatación de la pupila permite al especialista observar de mejor manera un área más grande de la retina durante el examen ocular.

[0276] El examen integral de retina con dilatación de la pupila permite a los oftalmólogos diagnosticar y determinar la progresión de la enfermedad de diversas enfermedades asociadas a la retina y los ojos, tales como, a modo de ejemplo y entre otras, glaucoma, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, oclusión de la vena central de la retina y degeneración macular relacionada con la edad. Los signos reveladores de estas enfermedades que pueden determinarse mediante fotografía de fondo de ojo incluyen hinchazón o pérdida de vasos sanguíneos en la retina, crecimiento anormal de vasos sanguíneos en la retina o debajo de esta, y deterioro de la mácula de la retina.

v. Fotografía de fondo de ojo

[0277] De manera similar al examen de retina con dilatación de la pupila, la fotografía de fondo de ojo es un método a través del cual se puede fotografiar la retina de manera directa, y es bien conocido por las personas del oficio de nivel medio. (Saine, PJ, *et al.*, *Fundus Photography Overview*, OPTHALMIC PHOTOGRAPHY: RETINAL PHOTOGRAPHY, ANGIOGRAPHY, AND ELECTRONIC IMAGING, Butterworth-Heinemann Medical (2ª ed.)). El procedimiento incluye dilatación de la pupila, con el paciente sentado frente a la cámara de fondo de ojo. Un flash envía luz al ojo del paciente, lo que crea una fotografía de fondo de ojo o imagen de la retina. La fotografía puede realizarse con diversos filtros de color, o al paciente se le pueden administrar colorantes tales como fluoresceína para ayudar en la formación de imágenes.

[0278] Una cámara de fondo de ojo es un microscopio especializado de baja potencia conectado a una cámara. El ángulo de aceptación de la lente puede crear diferentes salidas. Las personas del oficio de nivel medio consideran que un ángulo de

30 grados es la vista normal de la retina. Las cámaras de fondo de ojo de ángulo amplio son capaces de capturar imágenes de entre 45 y 140 grados, y las cámaras de fondo de ojo de ángulo estrecho tienen vistas de ángulo de 20 grados o menos.

[0279] Como sucede con el examen integral de retina con dilatación de la pupila, la fotografía de fondo de ojo permite a los oftalmólogos diagnosticar y determinar la progresión de la enfermedad de diversas enfermedades asociadas a la retina y los ojos, tales como, a modo de ejemplo y entre otras, glaucoma, retinopatía del prematuro, retinopatía diabética, oclusión de la vena central de la retina y degeneración macular relacionada con la edad. Los signos reveladores de estas enfermedades que pueden determinarse mediante fotografía de fondo de ojo incluyen hinchazón o pérdida de vasos sanguíneos en la retina, crecimiento anormal de vasos sanguíneos en la retina o debajo de esta, y deterioro de la mácula de la retina.

vi. Angiografía con fluoresceína

[0280] La angiografía con fluoresceína es un método a través del cual se pueden evaluar los vasos sanguíneos de la retina, y es bien conocida por las personas del oficio de nivel medio. Se usa más comúnmente para diagnosticar o medir la progresión de la degeneración macular húmeda/neovascularización coroidea.

[0281] El colorante de fluoresceína se inyecta en la vena de un sujeto (cuyos ojos se han dilatado previamente) para que el colorante se desplace al ojo y a la vasculatura de la retina. Antes de inyectar el colorante, se toman fotos de referencia de la retina en estado inicial. Cuando se determina que el colorante ha entrado en la vasculatura retiniana, se toman fotos adicionales de la retina en el lapso de uno a varios minutos. Al ver las fotografías, el oftalmólogo puede determinar si algo del colorante se filtró de los vasos, lo que ayuda a comprender dónde se han desarrollado vasos sanguíneos nuevos y frágiles.

vii. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

[0282] La OCT es una prueba no invasiva que proporciona imágenes de sección transversal de alta resolución de una retina y emplea ondas de luz para producir las imágenes. (Fujimoto, JG, *et al.*, *Neoplasia*, 2(1-2):9-25 (enero de 2000)). La OCT permite que se formen imágenes de cada una de las capas distintivas de la retina. En consecuencia, un oftalmólogo recibe los medios a través de los cuales puede mapear la retina y determinar su espesor. A modo de ejemplo, y no de limitación, se puede medir con precisión el espesor central de la retina (CRT) del sujeto. Las personas del oficio de nivel medio conocen los métodos para realizar una prueba de OCT así como para determinar el CRT.

[0283] La OCT se puede realizar con gotas para los ojos que dilatan las pupilas y permiten un mejor examen de las retinas del sujeto. Una vez que las pupilas están completamente dilatadas, el escáner de OCT puede escanear los ojos del sujeto de manera no invasiva. La OCT puede ayudar a diagnosticar muchas afecciones/enfermedades asociadas a la retina, las cuales incluyen edema macular, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma, retinopatía diabética y retinopatía del prematuro.

I. Reactivos, dispositivos y kits

[0284] También se proporcionan reactivos, dispositivos y kits de estos para poner en práctica uno o más de los métodos descritos anteriormente. Los reactivos, dispositivos y kits de estos en cuestión pueden variar mucho. Los reactivos y dispositivos de interés incluyen los mencionados anteriormente con respecto a los métodos de administración de los compuestos descritos en la presente (por ejemplo, los compuestos al respecto de la Fórmula 1) al sujeto.

[0285] Además de los componentes anteriores, los kits en cuestión incluirán además instrucciones para poner en práctica los métodos en cuestión. Estas instrucciones pueden estar presentes en los kits en cuestión en una variedad de formas, una o más de las cuales pueden estar presentes en el kit. Una forma en la que estas instrucciones pueden estar presentes es como información impresa en un medio o sustrato adecuado, por ejemplo, un papel o papeles en los que se imprime la información, en el envase del kit, en un prospecto, etc. Otro medio sería un medio legible por computadora, por ejemplo, disquete, CD, unidad flash portátil, etc., en el que se haya grabado la información. Otro medio que puede estar presente es una dirección de sitio web que se puede utilizar a través de la internet para acceder a la información en un sitio remoto. Cualesquier medios convenientes pueden estar presentes en los kits.

[0286] Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no a modo de limitación.

EJEMPLOS

a. Preparación farmacéutica

[0287] Las composiciones farmacéuticas que se administran a sujetos con enfermedades asociadas a la retina y que comprenden los compuestos, cocristales y sales descritos anteriormente pueden sintetizarse, elaborarse y formularse mediante los ejemplos descritos en las publicaciones de solicitudes de patentes estadounidenses N.º 2013/0266646, 2016/0081998, y las patentes estadounidenses

N.º 8,278,302, 8,653,075, RE 45323, 8,742,115, 9,233,950 y 8,680,280, las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad. Además, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse como se describe en los ejemplos a continuación:

1. Formulación de comprimidos - granulación húmeda

[0288] Se disuelve copovidona en etanol a temperatura ambiente para producir un líquido de granulación. Se mezclan un ingrediente antagonista de CCR3 activo, lactosa y parte de la crospovidona en una mezcladora adecuada para producir una premezcla. La premezcla se humedece con el líquido de granulación y se granula posteriormente. El granulado húmedo se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,6-3,0 mm. El granulado se seca a 45 °C en una secadora adecuada hasta un contenido de humedad residual correspondiente a una pérdida de 1-3 % al secarse. El granulado seco se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. El granulado se mezcla con parte de la crospovidona y celulosa microcristalina en una mezcladora adecuada. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para quitarle los grumos. Posteriormente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en una mezcladora adecuada y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimido:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Crospovidona	1,500	1,6
Lactosa	28,000	29,5
Copovidona	3,000	3,2
Total (granulado)	61,000	64,3
Celulosa microcristalina	31,000	32,6
Crospovidona	2,500	2,6
Estearato de magnesio	0,500	0,5
Total	95,000	100,000

2. Formulación de comprimidos - granulación por fusión

[0289] Se mezclan un ingrediente antagonista de CCR3 activo, lactosa, parte de la mcc, polietilenglicol, lactosa y parte de la crospovidona en una mezcladora adecuada para producir una premezcla. La premezcla se calienta en una mezcladora de alto cizallamiento y se granula posteriormente. El granulado caliente se enfría hasta temperatura ambiente y se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. El granulado se mezcla con parte de la crospovidona y celulosa microcristalina en

una mezcladora adecuada. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para quitarle los grumos. Posteriormente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en una mezcladora adecuada y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimido:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Crospovidona	1,500	1,6
Lactosa	11,000	11,6
Polietilenglicol	14,300	15,1
MCC	5,700	6,0
Total (granulado)	61,000	64,3
Celulosa microcristalina	31,000	32,6
Crospovidona	2,500	2,6
Estearato de magnesio	0,500	0,5
Total	95,000	100,000

3. Formulación de comprimidos - granulación por fusión en caliente

[0290] Se mezclan un ingrediente antagonista de CCR3 activo, manitol, polietilenglicol y parte de la crospovidona en una mezcladora adecuada para producir una premezcla. La premezcla se calienta en una mezcladora de alto cizallamiento y se granula posteriormente. El granulado caliente se enfría hasta temperatura ambiente y se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. El granulado se mezcla con parte de la crospovidona y manitol en una mezcladora adecuada. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para quitarle los grumos. Posteriormente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en una mezcladora adecuada y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimido:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Crospovidona	1,500	1,6
Manitol	16,700	17,6
Polietilenglicol	14,300	15,1
Total (granulado)	61,000	64,3
Manitol	31,000	32,6
Crospovidona	2,500	2,6

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Estearato de magnesio	0,500	0,5
Total	95,000	100,000

4. Formulación de comprimidos - extrusión por fusión en caliente

[0291] Se mezclan un ingrediente antagonista de CCR3 activo y ácido esteárico-palmítico en una mezcladora adecuada para producir una premezcla. La premezcla se extruye en una extrusora de doble husillo y se granula posteriormente. El granulado se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. El granulado se mezcla con manitol y crospovidona en una mezcladora adecuada. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para quitarle los grumos. Posteriormente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en una mezcladora adecuada y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimido:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Ácido esteárico-palmítico	27,500	28,9
Total (granulado)	56,000	58,9
Manitol	32,600	34,3
Crospovidona	5,600	5,9
Estearato de magnesio	0,800	0,9
Total	95,000	100,000

5. Formulación de comprimidos - extrusión por fusión en caliente

[0292] Se mezclan un ingrediente antagonista de CCR3 activo y ácido esteárico-palmítico en una mezcladora adecuada para producir una premezcla. La premezcla se extruye en una extrusora de doble husillo y se granula posteriormente. El granulado se tamiza a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1,0 mm. Se llenan cápsulas duras con el granulado de manera directa. Se puede obtener la siguiente composición de cápsula:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	70,000	70,0
Ácido esteárico-palmitico	30,000	30,0
Total (granulado)	100,000	100,0
Cápsula	90,000	-
Total	190,000	100,000

6. Formulación de comprimidos- compactación por rodillos

[0293] Se mezclan un ingrediente antagonista de CCR3 activo, parte del manitol y crospovidona y estearato de magnesio en una mezcladora adecuada para producir una premezcla. La premezcla se compacta con un compactador de rodillos y se granula posteriormente. El granulado se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. El granulado se mezcla con parte del manitol y crospovidona en una mezcladora adecuada. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para quitarle los grumos. Posteriormente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en una mezcladora adecuada y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimido:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	28,500	30,0
Crospovidona	1,400	1,5
Manitol	34,600	36,4
Estearato de magnesio	0,500	0,5
Total (granulado)	65,000	68,4
Manitol	27,000	28,4
Copovidona	1,600	1,7
Crospovidona	0,950	1,0
Estearato de magnesio	0,450	0,5

Total	95,000	100,000
--------------	---------------	----------------

7. Formulación de comprimidos- compactación por rodillos

[0294] Se mezclan un ingrediente antagonista de CCR3 activo y estearato de magnesio en una mezcladora adecuada para producir una premezcla. La premezcla se compacta con un compactador de rodillos y se granula posteriormente. El granulado se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. El granulado se mezcla con manitol y croscarmelosa sódica en una mezcladora adecuada. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para quitarle los grumos. Posteriormente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en una mezcladora adecuada y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimido:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	114,200	66,0
Estearato de magnesio	1,800	1,0
Total (granulado)	116,000	67,0
Manitol	51,000	29,5
Croscarmelosa sódica	3,500	2,0
Estearato de magnesio	2,500	1,5
Total	173,000	100,000

8. Formulación de comprimidos- compactación por rodillos

[0295] Se mezclan un ingrediente antagonista de CCR3 activo y estearato de magnesio en una mezcladora adecuada para producir una premezcla. La premezcla se compacta con un compactador de rodillos y se granula posteriormente. El granulado se tamiza opcionalmente a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. El granulado se mezcla con celulosa microcristalina y crospovidona en una mezcladora adecuada. Se agrega estearato de magnesio a esta mezcla después de pasar a través de un tamiz de 1,0 mm para quitarle los grumos. Posteriormente, la mezcla final se produce mediante la mezcla final en una mezcladora adecuada y se comprime en comprimidos. Se puede obtener la siguiente composición de comprimido:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Ingrediente activo	114,200	66,0
Estearato de magnesio	1,800	1,0
Total (granulado)	116,000	67,0
MCC	51,000	29,5
Crospovidona	3,500	2,0
Estearato de magnesio	2,500	1,5
Total	173,000	100,000

9. Formulación de comprimido recubierto

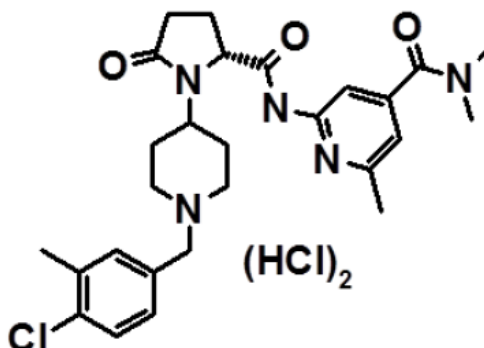
[0296] Se pueden usar núcleos de comprimidos de acuerdo con las formulaciones mencionadas anteriormente para producir comprimidos recubiertos con película. Se suspenden hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro en agua purificada en una mezcladora adecuada a temperatura ambiente para producir una suspensión de recubrimiento. Los núcleos de comprimidos se recubren con la suspensión de recubrimiento hasta un aumento de peso de alrededor de 3% para producir comprimidos recubiertos con película. Se puede obtener la siguiente composición de recubrimiento de película:

Componente	mg/comprimido	%/comprimido
Hipromelosa	2,40	48,0
Polietilenglicol 6000	0,70	14,0
Dióxido de titanio	0,90	18,0
Talco	0,90	18,0
Óxido de hierro rojo	0,10	2,0
Agua purificada (componente volátil)	--	--
Total	5,00	100,0

b. Formulación y administración de fármacos

[0297] El producto de investigación de la invención tenía la siguiente estructura

química:



[0298] Las personas del oficio de nivel medio reconocerían que los compuestos, cocristales, sales y formulaciones descritas anteriormente en las secciones anteriores también podrían usarse en estos ejemplos.

[0299] El producto de investigación de la invención se puso a disposición como comprimidos recubiertos con película de 100 mg, 200 mg y 400 mg con una forma biconvexa, redonda u ovalada y un color rojo opaco. Los comprimidos se produjeron mediante un proceso de granulación seca y contenían celulosa microcristalina, fosfato de hidrógeno, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, alcohol de polivinilo, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo como ingredientes inactivos. Los comprimidos de placebo que coinciden con el producto de investigación se produjeron mediante un proceso de compresión directa y contenían los mismos ingredientes inactivos.

c. Ejemplos preclínicos

[0300] La potencia antagonista del producto de investigación de la invención se determinó en varios ensayos dependientes de CCR3 humano (**Figura 1**). El producto de investigación de la potencia de la invención se determinó a través de un ensayo de fijación al receptor, en donde la medición de IC_{50} fue de $4,0 \pm 1,8$ nM y la de K_i fue de $3,2 \pm 0,6$ nM. Se determinó que la IC_{50} para un ensayo de afluencia de calcio con células CHEM1-G α 15 transfectadas con CCR3 humano era de $0,9 \pm 0,2$ nM. El antagonismo por parte del producto de investigación de la invención del cambio de forma de eosinófilos inducido por eotaxina-1 humana en sangre humana se consiguió con una IC_{50} de $42,5 \pm 43,5$ nM.

[0301] También se determinaron potencias para varias otras especies de mamíferos en diferentes ensayos. Las especies incluyeron monos *Macaca fascicularis* (macacos), ratones, ratas y caninos. Con respecto a ensayos de fijación al receptor, la K_i para el fármaco de investigación de la invención en CCR3 de ratón era de $124,3 \pm 0,9$ nM, y la

IC₅₀, de 87,3 ± 5,6 nM. Para CCR3 de rata, la K_i para el fármaco de investigación de la invención era de 1488,6 ± 127,6 nM y la IC₅₀, de 1719,0 ± 129,9 nM.

d. Diseño de ensayos clínicos (sin tratamiento previo, régimen de 4 semanas)

[0302] Los pacientes con CNV subfoveal recién diagnosticada (por ejemplo, sin tratamiento previo) que era secundaria a wAMD ingresaron en un estudio abierto de un solo brazo. Los pacientes tomaron por vía oral 400 mg del fármaco de investigación de la invención dos veces al día durante 4 semanas y tuvieron visitas semanales al médico programadas. El régimen requería dos comprimidos de 200 mg en la mañana y dos comprimidos de 200 mg en la noche. Después del final del tratamiento (EoT) o al dejar la medicación del estudio, los pacientes elegibles podrían recibir el tratamiento de referencia estándar (tratamiento anti-VEGF). Se realizó seguimiento de los pacientes dos veces dentro de las 4 semanas posteriores al EoT. La **Figura 2** es una representación del diseño de ensayos clínicos. Los recuadros V1, V2, V3, V4 y V5 indican las visitas de pacientes 1 a 5, respectivamente. Las brechas entre los recuadros indican el tiempo en días entre visitas. El recuadro etiquetado EoT indica la visita 6, o el final del tratamiento. Las visitas 7 y 8 ocurrieron durante las visitas de seguimiento (FU).

1. Criterio de valoración primario: espesor central de la retina (CRT)

[0303] El criterio de valoración primario fue el cambio desde el valor inicial del espesor central de la retina (CRT) según lo determinado por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) el día 29 (visita N.º 6). Al respecto de todos los criterios de valoración primarios y secundarios, el valor de la última evaluación antes de la primera ingesta de medicación del estudio se usó como valor inicial en el día 1 (visita N.º 2).

[0304] La **Figura 3** muestra el CRT a lo largo del tiempo. El CRT se informó como media (SEM) en unidades de µm y el tiempo como número de visita. Las capas y el espesor de la retina se visualizaron y midieron mediante SD-OCT, y para las personas del oficio de nivel medio con capacitación para usar el equipo de OCT, la visualización y medición de las capas de la retina implican técnicas bien conocidas. (Véase, por ejemplo, Fujimoto, JG, *et al.*, Neoplasia 2(1-2)9-25 (2000); y Keane, PA, *et al.*, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 50(7):3378-85 (2009)). En general, no hubo un cambio significativo desde el valor inicial en la mediana o media del CRT a lo largo del tiempo durante la fase de tratamiento.

2. Criterios de valoración secundarios

(a) Pérdidas neovasculares evaluadas por angiografía con fluoresceína y fotografía

de fondo de ojo

[0305] La vasculatura retiniana del ojo del estudio se evaluó mediante angiografía con fluoresceína (FA). El cambio en lo que respecta a pérdidas neovasculares por FA se determinó el día 29 (visita 6) en comparación con el valor inicial. La **Figura 4** informa valores absolutos así como el cambio del valor inicial a lo largo del tiempo como valores de mediana y media. N es el número de pacientes evaluados. En general, no hubo un cambio significativo desde el valor inicial en los valores de mediana o media a lo largo del tiempo durante la fase de tratamiento.

(b) Agudeza visual

[0306] La agudeza visual se determinó mediante tablas ETDRS a lo largo del tiempo de tratamiento. Durante las visitas se evaluó el cambio absoluto de las cantidades de letras leídas por los pacientes desde sus valores iniciales. La **Figura 5** representa este cambio (eje x) a lo largo del tiempo (eje y) durante el tratamiento con el fármaco de investigación de la invención (Inv. Cmpd.). De un total de 14 pacientes, un subconjunto de 8 pacientes mostró una mejora significativa de la mejor agudeza visual corregida (BCVA) en comparación con el control simulado y el grupo de pacientes más grande en general. La mejora de la agudeza visual fue sorprendente, al menos en parte, dado que el tratamiento no afectó significativamente el espesor central de la retina. Al respecto del subconjunto de 8 pacientes, la mejor agudeza visual corregida se comparó favorablemente con el tratamiento anti-VEGF (inyección intravítrea de ranibizumab) como se informó anteriormente en los estudios MARINA y VIEW. (Rosenfeld PJ, *et al.*, N. Engl. J. Med. 355(14):1419-31 (2006); y Heier JS, *et al.*, Ophthalmology 119(12):2537-48 (2012)). Por lo tanto, notablemente, el método descrito en la presente logró una mejora de la agudeza visual hasta niveles observados en relación con el tratamiento anti-VEGF, pero mediante un mecanismo de acción que difiere del tratamiento de referencia actual.

[0307] A la luz de la observación de que el compuesto de investigación de la invención no alteró significativamente el espesor central de la retina o la pérdida neovascular, esta mejora significativa de la agudeza visual en más de la mitad de los pacientes fue tanto sorprendente como inesperada. Esto sugiere que el compuesto de investigación tiene un efecto neuroprotector en las neuronas asociadas con la retina y las enfermedades de la retina.

d. Diseño de ensayos clínicos (sin tratamiento previo, régimen de 6 semanas)

[0308] Los pacientes con CNV subfoveal recién diagnosticada (por ejemplo, sin tratamiento previo) que es secundaria a wAMD ingresan en un estudio abierto de un

solo brazo. Durante cada visita, los pacientes son evaluados para determinar la seguridad y tolerabilidad. En las visitas especificadas, se determina la BCVA mediante ETDRS y se llevan a cabo evaluaciones morfológicas mediante SD-OCT y fotografía de fondo de ojo/FA. Los pacientes se administran a sí mismos 800 mg al día por vía oral (400 mg dos veces al día) del fármaco de investigación de la invención. El ensayo dura 10 semanas, lo cual incluye 6 semanas de tratamiento más 4 semanas de seguimiento.

1. Criterio de valoración primario (BCVA)

[0309] El criterio de valoración principal es el cambio de la media de la puntuación de letras de BCVA según lo determinado por el método de prueba del ETDRS (estudio de retinopatía diabética de tratamiento temprano). La BCVA se mide durante las visitas 1 (visita de cribado), 2-7 (visitas de tratamiento), 9-10 (visitas de seguimiento).

2. Criterios de valoración exploratorios (cambios morfológicos)

[0310] Los criterios de valoración exploratorios investigan los efectos morfológicos oculares relacionados con una administración de dos veces al día del fármaco de investigación de la invención. Las mediciones del espesor central de la retina (CRT), el líquido intrarretiniano (IRF), el líquido subretiniano (SRF) y el desprendimiento del epitelio pigmentario (PED) se realizan mediante SD-OCT y fotografía de fondo de ojo/FA (angiografía con fluoresceína).

e. Diseño de ensayos clínicos (wAMD refractaria, régimen de 6 semanas)

[0311] Los pacientes con CNV refractaria secundaria a wAMD después de un tratamiento mensual (durante al menos 3 meses) con tratamiento anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGR) intravítreo (IVT) ingresan en un estudio abierto de un solo brazo. Durante cada visita, los pacientes son evaluados para determinar la seguridad y tolerabilidad. En las visitas especificadas, se determina la BCVA mediante ETDRS y se llevan a cabo evaluaciones morfológicas mediante SD-OCT y fotografía de fondo de ojo/FA. Los pacientes se administran a sí mismos 800 mg al día por vía oral (400 mg dos veces al día) del fármaco de investigación de la invención. El ensayo dura 10 semanas, lo cual incluye 6 semanas de tratamiento más 4 semanas de seguimiento.

1. Criterio de valoración primario (BCVA)

[0312] El criterio de valoración principal es el cambio de la media de la puntuación de letras de BCVA según lo determinado por el método de prueba del ETDRS (estudio de retinopatía diabética de tratamiento temprano). La BCVA se mide durante las visitas 1 (visita de cribado), 2-7 (visitas de tratamiento), 9-10 (visitas de seguimiento).

2. Criterios de valoración exploratorios (cambios morfológicos)

[0313] Los criterios de valoración exploratorios investigan los efectos morfológicos oculares relacionados con una administración de dos veces al día del fármaco de investigación de la invención. Las mediciones del espesor central de la retina (CRT), el líquido intrarretiniano (IRF), el líquido subretiniano (SRF) y el desprendimiento del epitelio pigmentario (PED) se realizan mediante SD-OCT y fotografía de fondo de ojo/FA (angiografía con fluoresceína).

f. Ensayo de tratamiento conjunto (wAMD refractaria, régimen de 1,5 años)

[0314] Los pacientes con CNV subfoveal recién diagnosticada (por ejemplo, sin tratamiento previo) que es secundaria a wAMD ingresan en un estudio aleatorizado de dos brazos. El primer brazo comprende una inyección de agente anti-VEGF (por ejemplo, un tratamiento de referencia actual, tal como ranibizumab) administrada como inyección intravítrea más el fármaco de investigación de la invención administrado por vía oral. El segundo brazo comprende una inyección de agente anti-VEGF más placebo oral (es decir, un tratamiento de referencia activo).

[0315] Durante cada visita, los pacientes son evaluados para determinar la seguridad y tolerabilidad. En las visitas especificadas, se determina la BCVA mediante ETDRS y se llevan a cabo evaluaciones morfológicas mediante SD-OCT y fotografía de fondo de ojo/FA. Los pacientes en el primer brazo se administran a sí mismos 800 mg al día por vía oral (400 mg dos veces al día) del fármaco de investigación de la invención y reciben un agente anti-VEGF tal como ranibizumab por visita mediante inyección a una dosis de 10 mg/ml como 0,5 mg en una jeringa prellenada. Los pacientes en el segundo brazo se administran a sí mismos una cápsula de placebo dos veces al día y reciben un agente anti-VEGF tal como ranibizumab como inyecciones mensuales a una dosis de 10 mg/ml como 0,5 mg en una jeringa prellenada.

1. Criterio de valoración primario (BCVA)

[0316] El criterio de valoración principal es el cambio de la media de la puntuación de letras de BCVA según lo determinado por el método de prueba del ETDRS (estudio de retinopatía diabética de tratamiento temprano). La BCVA se mide durante las visitas de cribado, las visitas de tratamiento del agente anti-VEGF y las visitas de seguimiento. El cambio de la media de BCVA entre los dos grupos de tratamiento se determina a los 18 y 24 meses.

2. Criterios de valoración secundarios (número de inyecciones)

[0317] Se determina el número de inyecciones intravítreas administradas por año en

pacientes en el primer brazo de tratamiento. Se comparan los dos brazos de tratamiento con esos resultados para determinar cuántas inyecciones por año generan resultados de BCVA equivalentes.

[0318] Criterios de valoración adicionales investigan los efectos morfológicos oculares en cada brazo de tratamiento. Las mediciones del espesor central de la retina (CRT), el líquido intrarretiniano (IRF), el líquido subretiniano (SRF) y el desprendimiento del epitelio pigmentario (PED) se realizan mediante SD-OCT y fotografía de fondo de ojo/FA (angiografía con fluoresceína). Estos resultados luego ayudan a determinar el grado de sinergia entre el tratamiento de referencia anti-VEGF y la administración del fármaco de investigación de la invención, lo que aclara aún más las comparaciones en el mecanismo de acciones entre los dos tratamientos.

Incorporación por referencia

[0319] Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente por referencia en la misma medida que si cada publicación o solicitud de patente individual se indicase de manera específica e individual como incorporada por referencia.