

MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA TRATAR EL CÁNCER

REFERENCIA CRUZADA

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud provisional de EE. UU: No. 63/232,409 presentada el 12 de agosto de 2021, la cual se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

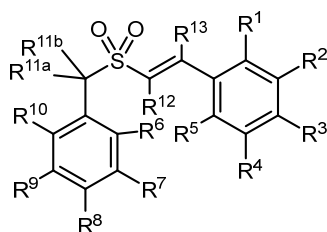
- 10 Algunos adenocarcinomas de pulmón tienen una mutación KRAS (por sus siglas en inglés) como factor genético predominante. Los tumores portadores de una mutación en KRAS pueden tener un pronóstico peor que el de los tumores de tipo silvestre. Las terapias que se pueden dirigir a la ruta de KRAS podrían ser beneficiosas para los pacientes con cánceres que presentan mutaciones en KRAS.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

- 15 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente como referencias en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para ser incorporada como referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 20 Se divulga en la presente un método para tratar una condición en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula:



o una sal o zwitterión farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

- cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} y R^{13} es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $C(O)R^x$, $C(O)OR^x$, $C(O)NR^xR^y$, OR^x , SR^x , NR^xR^y , $NR^xC(O)R^y$, $OC(O)R^x$, o $SiR^xR^yR^z$, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno o halógeno; y
- cada R^x , R^y y R^z es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno o halógeno,

en donde la condición es epidermólisis bullosa distrófica recesiva, y

en donde, en un plazo aproximado de 12 semanas después de la administración, se resuelve una lesión en un área de la piel asociada a la epidermólisis bullosa distrófica recesiva, como se determina por imágenes de resonancia magnética del área de la piel.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20

La **FIGURA 1** muestra que Rigosertib induce la muerte celular en queratinocitos de SCC de RDEB (por sus siglas en inglés, respectivamente) sin afectar a los queratinocitos primarios normales. **Panel A.** Se sembraron células a alta densidad y se expusieron a Rigosertib o a un vehículo de control por 48 horas, después de lo cual se fijaron las células y se tiñeron con cristal violeta. **Panel B.** Imágenes de contraste de fase de células no fijadas en cultivo tras el tratamiento con control (izquierda) o Rigosertib (1 μ M, derecha).

La **FIGURA 2** muestra que Rigosertib inhibe el queratinocito SCC DE RDEB cultivado *in vivo*. Se inocularon queratinocitos SCC de RDEB16 por vía subcutánea a ratones Balb/c SCID (por sus siglas en inglés). Una vez que los tumores alcanzaron 100 mm³, se administraron 6 veces el vehículo de control, Rigosertib o el compuesto 1 (inhibidor competitivo de ATP, por sus siglas en inglés) y se midió el volumen tumoral con calibradores. Los tumores se recolectaron y fotografiaron en el día 35.

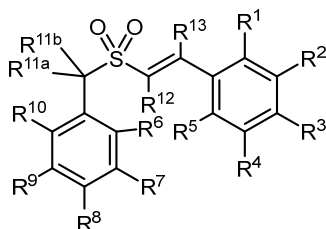
La **FIGURA 3** muestra imágenes de fotografía clínica de lesiones objetivo en la mano izquierda (paneles **3A**, **3C**, **3E**, **3G** y **3I**) y el codo derecho (paneles **3B**, **3D**, **3F**, **3H** y **3J**) en V1 (día 1), V13 (días 85-95), V25 (día 169-175), V41 (días 281-283) y V52 (días 358-364). En V25, se realizó una biopsia de ambas lesiones, sin signos histológicos de malignidad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

RAS (por sus siglas en inglés) es un gen frecuentemente mutado que causa cáncer. Un número significativo de pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (NSCLC, por sus siglas en inglés) presenta una mutación en RAS, con mayor frecuencia en KRAS. En algunas modalidades, un mecanismo de acción de un compuesto divulgado en la presente, por ejemplo, Rigosertib, consiste en modular negativamente la ruta de RAS mutada. Esta modulación de la ruta de RAS puede resultar en una menor producción de ERK (por sus siglas en inglés), una proteína involucrada en la proliferación celular. Cuando ERK se sobreexpresa, puede proporcionar una ventaja proliferativa a las células, llevando así al cáncer. El NSCLC con mutación en KRAS se puede tratar, por ejemplo, con un inhibidor del punto de control.

El Rigosertib, ácido ((*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético, o una sal o zwitterión farmacéuticamente aceptable del mismo) puede bloquear la cascada de RAS y promover la expresión de nuevos antígenos en la superficie del tumor. Este proceso puede convertir tumores fríos que no están rodeados de linfocitos hospederos en tumores calientes que sí están rodeados de linfocitos hospederos. Esta modulación del microambiente tumoral (TME, por sus siglas en inglés) en combinación con el bloqueo de puntos de control puede facilitar que el sistema inmunitario hospederero contribuya al control del tumor. Los linfocitos hospederos pueden contribuir al control tumoral cuando se exponen a un inhibidor de puntos de control.

La presente divulgación proporciona un método para tratar una condición en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula:



5 o una sal o zwitterión farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

- cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} y R^{13} es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $C(O)R^x$, $C(O)OR^x$, $C(O)NR^xR^y$, OR^x , SR^x , NR^xR^y , $NR^xC(O)R^y$, $OC(O)R^x$, o $SiR^xR^yR^z$, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno o halógeno; y

- cada R^x , R^y y R^z es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno o halógeno,

en donde la condición es epidermólisis bullosa distrófica recesiva, y

15 en donde, en un plazo aproximado de 12 semanas después de la administración, se resuelve una lesión en un área de la piel asociada a la epidermólisis bullosa distrófica recesiva, como se determina por imágenes de resonancia magnética del área de la piel.

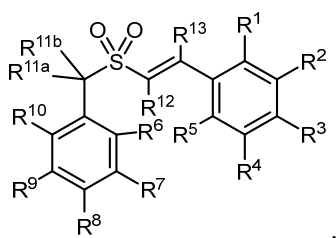
20 La presente divulgación también proporciona un método para tratar un carcinoma de células escamosas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la composición farmacéutica que comprende en una forma de dosificación unitaria un compuesto de la divulgación, por ejemplo,

ácido (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiril)sulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético, o una sal o zwitterión farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona además un método para tratar a un sujeto que tiene carcinoma de células escamosas (SCC) localmente avanzado/metastásico asociado a epidermólisis bullosa distrófica recesiva (RDEB), el método comprende administrar al sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica, la composición farmacéutica que comprende en una forma de dosificación unitaria un compuesto de la divulgación, por ejemplo, ácido (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiril)sulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético, o una sal o zwitterión farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Compuestos de la divulgación

En algunas modalidades, se divulga en la presente un compuesto de la fórmula:



en donde:

- cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} y R^{13} es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $C(O)R^x$, $C(O)NR^xR^y$, OR^x , SR^x , NR^xR^y , $NR^xC(O)R^y$, $OC(O)R^x$, o $SiR^xR^yR^z$, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno o halógeno; y

- cada R^x , R^y y R^z es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno o halógeno,

o una sal o zwitterión farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, R^1 , R^3 y R^5 son los mismos. En algunas modalidades, R^1 , R^3 , R^5 y R^8 son los mismos. En algunas modalidades, cada R^1 , R^3 y R^5 es independientemente OR^x . En algunas modalidades, cada R^1 , R^3 , R^5 y R^8 es independientemente OR^x . En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es hidrógeno. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo de C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo de C_{1-3} no sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es metilo. En algunas modalidades, cada R^x es etilo. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo de C_{1-3} sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es alquilo de C_1 sustituido con hidroxilo, sulfhidrilo, halógeno, un grupo amino, un grupo nitro, ciano, un grupo sulfóxido, un grupo sulfona, un grupo sulfonamida, un grupo carboxilo, un ácido carboxílico, un grupo carboxialdehído, alcoxilo, arilo, heterociclilo, acilo, amida o éster.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^4 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^6 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^9 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{10} es hidrógeno.

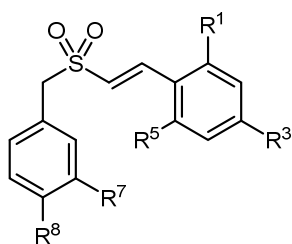
En algunas modalidades, R^7 es alquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, OR^x o NR^xR^y . En algunas modalidades, R^7 es NR^xR^y . En algunas modalidades, R^x es hidrógeno. En algunas modalidades, R^y es hidrógeno. En algunas modalidades, R^y es alquilo sustituido. En algunas modalidades, R^y es alquilo de C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^y es alquilo de C_1 sustituido con hidroxilo, sulfhidrilo, halógeno, un grupo amino, un grupo nitro, ciano, un grupo sulfóxido, un grupo sulfona, un grupo sulfonamida, un grupo carboxilo, un ácido carboxílico, un grupo carboxialdehído, alcoxilo, arilo, un grupo heterociclilo, un grupo acilo, amida o un éster. En algunas modalidades, R^y es CH_2COOH .

En algunas modalidades, cada R^{11a} y R^{11b} es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, cada R^{11a} y R^{11b} es independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, cada R^{11a} y R^{11b} es independientemente alquilo de C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, cada R^{12} y R^{13} es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no

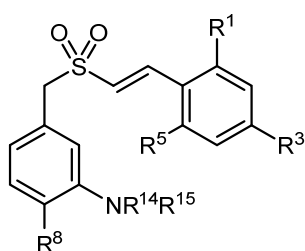
sustituido. En algunas modalidades, cada R^{12} y R^{13} es independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, cada R^{12} y R^{13} es independientemente alquilo de C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, R^{11a} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{11b} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{12} es hidrógeno. En algunas modalidades, R^{13} es hidrógeno.

5

En algunas modalidades, se divulga en la presente un compuesto de la fórmula:



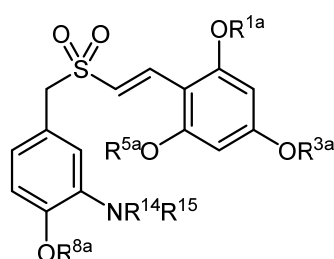
En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



- 10 En algunas modalidades, cada R^1 , R^3 , R^5 y R^8 es independientemente OR^x . En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente hidrógeno. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo de C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo de C_{1-3} no sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente metilo. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente etilo. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente alquilo de C_{1-3} sustituido. En algunas modalidades, cada R^x es independientemente metilo sustituido.

- En algunas modalidades, cada R^{14} y R^{15} es independientemente alquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno. En algunas modalidades, R^{14} es H. En algunas modalidades, R^{15} es H. En algunas modalidades, R^{15} es alquilo sustituido. En algunas modalidades, R^{15} es alquilo de C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^{15} es alquilo de C_1 sustituido. En algunas modalidades, R^{15} es CH_2COOH .

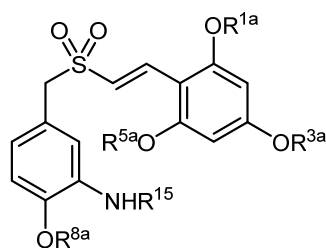
En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



- En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es el mismo. En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es diferente. En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente alquilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente alquilo de C_{1-3} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente alquilo de C_1 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente metilo. En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente etilo.

- En algunas modalidades, cada R^{14} y R^{15} es independientemente alquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno. En algunas modalidades, R^{14} es H. En algunas modalidades, R^{15} es H. En algunas modalidades, R^{15} es alquilo sustituido. En algunas modalidades, R^{15} es alquilo de C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^{15} es alquilo de C_1 sustituido. En algunas modalidades, R^{15} es CH_2COOH .

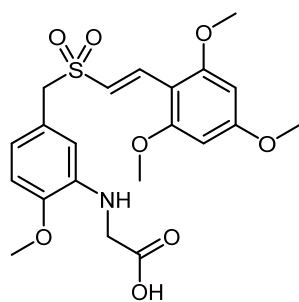
En algunas modalidades, el compuesto tiene la fórmula:



- En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente alquilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^{1a} es alquilo de C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{3a} es alquilo de C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{5a} es alquilo de C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{8a} es alquilo de C_{1-6} . En algunas modalidades, R^{1a} es metilo. En algunas modalidades, R^{3a} es metilo. En algunas modalidades, R^{5a} es metilo. En algunas modalidades, R^{8a} es metilo.

- En algunas modalidades, R^{15} es alquilo sustituido. En algunas modalidades, R^{15} es alquilo de C_{1-6} sustituido. En algunas modalidades, R^{15} es alquilo de C_1 sustituido. En algunas modalidades, R^{15} es CH_2COOH .

En algunas modalidades, se divulga en la presente un compuesto de la fórmula:



- ácido (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestiriilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético, o una sal o zwitterión farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto es:

Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos incluyen hidroximetilo, clorometilo, trifluorometilo, aminometilo, 1-cloroetilo, 2-hidroxietilo, 1,2-difluoroetilo y 3-carboxipropilo.

- Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo cíclicos incluyen los grupos ciclopropilo, 5 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos alquilo cíclicos también incluyen ciclos fusionados, puenteados y espirociclos y sistemas fusionados, puenteados y espirociclos superiores. Un grupo alquilo cíclico puede estar sustituido por cualquier número de grupos alquilo rectos, ramificados o cíclicos. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo cíclicos incluyen ciclopropilo, 2-metilcicloprop-1-ilo, cicloprop-2-en-1-ilo, 10 ciclobutilo, 2,3-dihidroxiciclobut-1-ilo, ciclobut-2-en-1-ilo, ciclopentilo, ciclopent-2-en-1-ilo, ciclopenta-2,4-dien-1-ilo, ciclohexilo, ciclohex-2-en-1-ilo, cicloheptilo, ciclooctanilo, 2,5-dimetilciclopent-1-ilo, 3,5-diclorociclohex-1-ilo, 4-hidroxiciclohex-1-ilo, 3,3,5-trimetilciclohex-1-ilo, octahidropentalenilo, octahidro-1*H*-indenilo, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3*H*-inden-4-ilo, decahidroazulenilo, biciclo-[2.1.1]hexanilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.1.1]heptanilo, 1,3- 15 dimetil[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.2]octanilo y biciclo[3.3.3]undecanilo.

- Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo y alquenileno incluyen grupos alquenilo rectos, ramificados y cíclicos. La olefina u olefinas de un grupo alquenilo pueden ser, por ejemplo, *E*, *Z*, *cis*, *trans*, terminal o *exo*-metileno. Un grupo alquenilo o alquenileno puede ser, por ejemplo, un grupo de C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, 20 C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, C₄₇, C₄₈, C₄₉, o C₅₀ sustituido o no sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos alquenilo y alquenileno incluyen etenilo, prop-1-en-1-ilo, isopropenilo, but-1-en-4-ilo; 2-cloroetenilo, 4-hidroxibuten-1-ilo, 7-hidroxi-7-metiloct-4-en-2-ilo y 7-hidroxi-7-metiloct-3,5-dien-2-ilo.

- 25 Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo o alquinileno incluyen grupos alquinilo rectos, ramificados y cíclicos. El enlace triple de un grupo alquinilo o alquileno puede ser interna o terminal. Un grupo alquinilo o alquileno puede ser, por ejemplo, un grupo de C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁, C₂₂, C₂₃, C₂₄, C₂₅, C₂₆, C₂₇, C₂₈, C₂₉, C₃₀, C₃₁, C₃₂, C₃₃, C₃₄, C₃₅, C₃₆, C₃₇, C₃₈, C₃₉, C₄₀, C₄₁, C₄₂, C₄₃, C₄₄, C₄₅, C₄₆, 30 C₄₇, C₄₈, C₄₉, o C₅₀ sustituido o no sustituido. Los ejemplos no limitantes de grupos alquinilo o alquinileno incluyen etinilo, prop-2-in-1-ilo, prop-1-in-1-ilo y 2-metil-hex-4-in-1-ilo; 5-hidroxi-5-

metilhex-3-in-1-ilo, 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-ilo y 5-hidroxi-5-etilhept-3-in-1-ilo.

Un grupo haloalquilo puede ser cualquier grupo alquilo sustituido con cualquier número de átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. Un grupo haloalquenilo puede ser cualquier grupo alquenilo sustituido con cualquier número de átomos de halógeno. Un grupo haloalquinilo puede ser cualquier grupo alquinilo sustituido con cualquier número de átomos de halógeno.

Un grupo alcoxi puede ser, por ejemplo, un átomo de oxígeno sustituido con cualquier grupo alquilo, alquenilo o alquinilo. Un éter o un grupo éter comprende un grupo alcóxido. Los ejemplos no limitantes de grupos alcóxido incluyen metóxido, etóxido, propóxido, isopropóxido, e isobutoxido.

Un grupo arilo puede ser heterocíclico o no heterocíclico. Un grupo arilo puede ser monocíclico o policíclico. Un grupo arilo se puede sustituir con cualquier número de sustituyentes descritos en la presente, por ejemplo, grupos hidrocarbilo, grupos alquilo, grupos alcóxido y átomos de halógeno. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo, toluenilo, naftilo, pirrolilo, piridilo, imidazolilo, tiofenilo y furilo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo sustituidos incluyen 3,4-dimetilfenilo, 4-*terc*-butilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 4-dietilaminofenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 4-(difluorometoxi)-fenilo, 4-(trifluorometoxi)fenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 2-yodofenilo, 3-yodofenilo, 4-yodofenilo, 2-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 3-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2,3,4-trifluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 2,3,6-trifluorofenilo, 2,4,5-trifluorofenilo, 2,4,6-trifluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,3,4-triclorofenilo, 2,3,5-triclorofenilo, 2,3,6-triclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,3,4-trimetilfenilo, 2,3,5-trimetilfenilo, 2,3,6-trimetilfenilo, 2,4,5-trimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2,3-dietilfenilo, 2,4-dietilfenilo, 2,5-dietilfenilo, 2,6-dietilfenilo, 3,4-dietilfenilo, 2,3,4-trietilfenilo, 2,3,5-trietilfenilo, 2,3,6-trietilfenilo, 2,4,5-trietilfenilo, 2,4,6-trietilfenilo, 2-isopropilfenilo, 3-isopropilfenilo y 4-isopropilfenilo.

Los ejemplos no limitantes de grupos arilo sustituidos incluyen 2-aminofenilo, 2-(N-metilamino)fenilo, 2-(N,N-dimetilamino)fenilo, 2-(N-etilamino)fenilo, 2-(N,N-dietilamino)fenilo, 3-aminofenilo, 3-(N-metilamino)fenilo, 3-(N,N-dimetilamino)fenilo, 3-(N-etilamino)fenilo, 3-(N,N-dietilamino)fenilo, 4-aminofenilo, 4-(N-metilamino)fenilo, 4-(N,N-dimetilamino)fenilo, 4-(N-etilamino)fenilo y 4-(N,N-dietilamino)fenilo.

Un heterociclo puede ser cualquier anillo con un átomo de anillo que no sea carbono, por ejemplo, N, O, S, P, Si, B o cualquier otro heteroátomo. Un heterociclo puede estar sustituido con cualquier número de sustituyentes, por ejemplo, grupos alquilo y átomos de halógeno. Un heterociclo puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático. Los ejemplos no limitantes de heterociclos incluyen pirrol, pirrolidina, piridina, piperidina, succinamida, maleimida, morfolina, imidazol, tiofeno, furano, tetrahydrofurano, pirano y tetrahidropirano.

Los ejemplos no limitantes de heterociclos incluyen: unidades heterocíclicas que tienen un solo anillo que contiene uno o más heteroátomos, cuyos ejemplos no limitantes incluyen, diazirinilo, aziridinilo, azetidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolinilo, oxatiazolidinonilo, oxazolidinonilo, hidantoinilo, tetrahydrofuranoilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, dihidropiranoilo, tetrahidropiranoilo, piperidin-2-onilo, 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-azepinilo, 2,3-dihidro-1*H*-indol y 1,2,3,4-tetrahydroquinolina; y ii) unidades heterocíclicas con 2 o más anillos, uno de los cuales es un anillo heterocíclico, cuyos ejemplos no limitantes incluyen: hexahidro-1*H*-pirrolizinilo, 3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-benzo[d]imidazolilo, 3*a*,4,5,6,7,7*a*-hexahidro-1*H*-indolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y decahidro-1*H*-cicloocta[b]pirrolilo.

Los ejemplos no limitantes de heteroarilo incluyen: i) anillos heteroarilo que contienen un único anillo, cuyos ejemplos no limitantes incluyen: 1,2,3,4-tetrazolilo, [1,2,3]triazolilo, [1,2,4]triazolilo, triazinilo, tiazolilo, 1*H*-imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tiofenilo, pirimidinilo, 2-fenilpirimidinilo, piridinilo, 3-metilpiridinilo y 4-dimetilaminopiridinilo; y ii) anillos heteroarilo que contienen 2 o más anillos fusionados uno de los cuales es un anillo heteroarilo, cuyos ejemplos no limitantes incluyen: 7*H*-purinilo, 9*H*-purinilo, 6-amino-9*H*-purinilo, 5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidinilo, 7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidinilo, pirido[2,3-*d*]pirimidinilo, 4,5,6,7-tetrahydro-1-*H*-indolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 8-hidroxi-quinolinilo e isoquinolinilo.

Cualquier compuesto en la presente puede ser purificado. Un compuesto en la presente puede tener al menos 1 % de pureza, al menos 2 % de pureza, al menos 3 % de pureza, al menos 4 % de pureza, al menos 5 % de pureza, al menos 6 % de pureza, al menos 7 % de pureza, al menos 8 % de pureza, al menos 9 % de pureza, al menos 10 % de pureza, al menos 11 % de pureza, al menos 12 % de pureza, al menos 13 % de pureza, al menos 14 % de pureza, al menos 15 % de pureza, al menos 16 % de pureza, al menos 17 % de pureza, al menos 18 % de pureza, al menos 19 % de pureza, al menos 20 % de pureza, al menos 21 % de pureza, al menos 22 % de pureza, al menos 23 % de pureza, al menos 24 % de pureza, al menos 25 % de pureza, al menos 26 % de pureza, al menos 27 % de pureza, al menos 28 % de pureza, al menos 29 % de pureza, al menos 30 % de pureza, al menos 31 % de pureza, al menos 32 % de pureza, al menos 33 % de pureza, al menos 34 % de pureza, al menos 35 % de pureza, al menos 36 % de pureza, al menos 37 % de pureza, al menos 38 % de pureza, al menos 39 % de pureza, al menos 40 % de pureza, al menos 41 % de pureza, al menos 42 % de pureza, al menos 43 % de pureza, al menos 44 % de pureza, al menos 45 % de pureza, al menos 46 % de pureza, al menos 47 % de pureza, al menos 48 % de pureza, al menos 49 % de pureza, al menos 50 % de pureza, al menos 51 % de pureza, al menos 52 % de pureza, al menos 53 % de pureza, al menos 54 % de pureza, al menos 55 % de pureza, al menos 56 % de pureza, al menos 57 % de pureza, al menos 58 % de pureza, al menos 59 % de pureza, al menos 60 % de pureza, al menos 61 % de pureza, al menos 62 % de pureza, al menos 63 % de pureza, al menos 64 % de pureza, al menos 65 % de pureza, al menos 66 % de pureza, al menos 67 % de pureza, al menos 68 % de pureza, al menos 69 % de pureza, al menos 70 % de pureza, al menos 71 % de pureza, al menos 72 % de pureza, al menos 73 % de pureza, al menos 74 % de pureza, al menos 75 % de pureza, al menos 76 % de pureza, al menos 77 % de pureza, al menos 78 % de pureza, al menos 79 % de pureza, al menos 80 % de pureza, al menos 81 % de pureza, al menos 82 % de pureza, al menos 83 % de pureza, al menos 84 % de pureza, al menos 85 % de pureza, al menos 86 % de pureza, al menos 87 % de pureza, al menos 88 % de pureza, al menos 89 % de pureza, al menos 90 % de pureza, al menos 91 % de pureza, al menos 92 % de pureza, al menos 93 % de pureza, al menos 94 % de pureza, al menos 95 % de pureza, al menos 96 % de pureza, al menos 97 % de pureza, al menos 98 % de pureza, al menos 99 % de pureza, al menos 99,1 % de pureza, al menos 99,2 % de pureza, al menos 99,3 % de pureza, al menos 99,4 % de pureza, al menos 99,5 % de pureza, al menos 99,6 % de pureza, al menos 99,7 % de pureza, al menos 99,8 % de pureza, o al menos 99,9 % de pureza.

En algunas modalidades, el compuesto tiene al menos aproximadamente 85 % de

- pureza. En algunas modalidades, el compuesto tiene al menos aproximadamente 90 % de pureza. En algunas modalidades, el compuesto tiene al menos aproximadamente 95 % de pureza. En algunas modalidades, el compuesto tiene al menos aproximadamente 98 % de pureza. En algunas modalidades, el compuesto tiene al menos aproximadamente 99 % de pureza. En algunas modalidades, el compuesto tiene al menos aproximadamente 99,5 % de pureza.

Sales farmacéuticamente aceptables

- El método divulgado en la presente proporciona el uso de sales farmacéuticamente aceptables de cualquier compuesto descrito en la presente. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de adición ácida y sales de adición básica. El ácido que se añade al compuesto para formar una sal de adición ácida puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Una base que se añade al compuesto para formar una sal de adición de base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal metálica. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

- Las sales metálicas pueden surgir de la adición de una base inorgánica a un compuesto divulgado en la presente. La base inorgánica consiste en un catión metálico emparejado con un contraión básico, tal como, por ejemplo, hidróxido, carbonato, bicarbonato o fosfato. El metal puede ser un metal alcalino, un metal alcalinotérreo, un metal de transición o un metal del grupo principal. En algunas modalidades, el metal es litio, sodio, potasio, cesio, cerio, magnesio, manganeso, hierro, calcio, estroncio, cobalto, titanio, aluminio, cobre, cadmio, o zinc.

- En algunas modalidades, una sal metálica es una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de cesio, una sal de cerio, una sal de magnesio, una sal de manganeso, una sal de hierro, una sal de calcio, una sal de estroncio, una sal de cobalto, una sal de titanio, una sal de aluminio, una sal de cobre, una sal de cadmio, o una sal de zinc.

Las sales de adición de ácido pueden surgir de la adición de un ácido a un compuesto divulgado en la presente. En algunas modalidades, el ácido es orgánico. En algunas modalidades, el ácido es inorgánico. En algunas modalidades, el ácido es ácido clorhídrico,

ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido nitroso, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido gentisínico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido pantoténico, ácido acético, ácido propiónico,
5 ácido butírico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido cítrico, ácido oxálico, o ácido maleico.

En algunas modalidades, la sal es una sal de clorhidrato, una sal de bromhidrato, una sal de yodhidrato, una sal de nitrato, una sal de nitrito, una sal de sulfato, una sal de sulfito, una sal de fosfato, una sal de isonicotinato, una sal de lactato, una sal de salicilato, una sal
10 de tartrato, una sal de ascorbato, una sal de gentisinato, una sal de gluconato, una sal de glucaronato, una sal de sacarato, una sal de formiato, una sal de benzoato, una sal de glutamato, una sal de pantotenato, una sal de acetato, una sal de propionato, una sal de butirato, una sal de fumarato, una sal de succinato, una sal de metanosulfonato, una sal de etanosulfonato, una sal de bencenosulfonato, una sal de *p*-toluenosulfonato, una sal de citrato,
15 una sal de oxalato, o una sal de maleato.

Composiciones farmacéuticas

Una composición farmacéutica de la invención se puede usar, por ejemplo, antes, durante o después del tratamiento de un sujeto con, por ejemplo, otro agente farmacéutico.

Los sujetos pueden ser, por ejemplo, adultos mayores, adultos, adolescentes,
20 preadolescentes, niños, infantes, lactantes, neonatos y animales no humanos. En algunas modalidades, un sujeto es un paciente.

Una composición farmacéutica de la invención puede ser una combinación de cualquier compuesto farmacéutico descrito en la presente con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersores, agentes
25 suspensores, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas como composiciones farmacéuticas por diversas formas y vías que incluyen, por ejemplo, la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, parenteral, oftálmica, subcutánea, transdérmica, nasal, vaginal y tópica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas como composiciones farmacéuticas por diversas formas y vías que incluyen, por ejemplo, la administración intravenosa, intravítrea, intranasal, por inhalación, por inhalación nasal, por inhalación bucal, intratraqueal, intrapulmonar, transmucosa, subcutánea, intramuscular, oral, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica.

Una composición farmacéutica se puede administrar de forma local, por ejemplo, mediante la inyección del compuesto directamente en un órgano, opcionalmente en una formulación de depósito o de liberación sostenida o en un implante. Las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en forma de formulación de liberación rápida, en forma de formulación de liberación prolongada o en forma de formulación de liberación intermedia. Una forma de liberación rápida puede proporcionar una liberación inmediata. Una formulación de liberación prolongada puede proporcionar una liberación controlada o una liberación retardada sostenida.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas se pueden formular al combinar los compuestos activos con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales portadores se pueden usar para formular líquidos, geles, jarabes, elixires, lechadas o suspensiones, para su ingestión oral por un sujeto. Los ejemplos no limitantes de disolventes usados en una formulación soluble oral pueden incluir agua, etanol, isopropanol, solución salina, solución salina fisiológica, DMSO (por sus siglas en inglés), dimetilformamida, amortiguador de fosfato de potasio, amortiguador de sales de fosfato (PBS, por sus siglas en inglés), amortiguador de fosfato de sodio, amortiguador de ácido 4-2-hidroxietil-1-piperazineetanosulfónico (HEPES, por sus siglas en inglés), amortiguador de ácido 3-(N-morfolino)propanesulfónico (MOPS, por sus siglas en inglés), amortiguador de ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico) y amortiguador salino de citrato de sodio (SSC, por sus siglas en inglés). Entre los ejemplos no limitantes de disolventes conjuntos usados en una formulación soluble por vía oral se incluyen sacarosa, urea, cremáforo, DMSO, y amortiguador de fosfato de potasio.

En algunas modalidades, una composición de la divulgación se puede formular para la administración oral. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular como una cápsula. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se

puede formular como una cápsula de gelatina blanda. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular para comprender un compuesto de la divulgación a una concentración de al menos aproximadamente 20 mg/mL, al menos aproximadamente 30 mg/mL, al menos aproximadamente 40 mg/mL, al menos aproximadamente 50 mg/mL, al menos aproximadamente 60 mg/mL, al menos aproximadamente 70 mg/mL, al menos aproximadamente 80 mg/mL, al menos aproximadamente 90 mg/mL, al menos aproximadamente 100 mg/mL, al menos aproximadamente 120 mg/mL, al menos aproximadamente 140 mg/mL, al menos aproximadamente 160 mg/mL, al menos aproximadamente 180 mg/mL, al menos aproximadamente 200 mg/mL, al menos aproximadamente 220 mg/mL, al menos aproximadamente 240 mg/mL, al menos aproximadamente 260 mg/mL, al menos aproximadamente 280 mg/mL, al menos aproximadamente 300 mg/mL, al menos aproximadamente 320 mg/mL, al menos aproximadamente 340 mg/mL, al menos aproximadamente 360 mg/mL, al menos aproximadamente 380 mg/mL, al menos aproximadamente 400 mg/mL, al menos aproximadamente 420 mg/mL, al menos aproximadamente 440 mg/mL, al menos aproximadamente 460 mg/mL, al menos aproximadamente 480 mg/mL, o al menos aproximadamente 500 mg/mL. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular para comprender un compuesto de la divulgación a una concentración de aproximadamente 20 mg/mL, aproximadamente 30 mg/mL, aproximadamente 40 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 60 mg/mL, aproximadamente 70 mg/mL, aproximadamente 80 mg/mL, aproximadamente 90 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL, aproximadamente 120 mg/mL, aproximadamente 140 mg/mL, aproximadamente 160 mg/mL, aproximadamente 180 mg/mL, aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 220 mg/mL, aproximadamente 240 mg/mL, aproximadamente 260 mg/mL, aproximadamente 280 mg/mL, aproximadamente 300 mg/mL, aproximadamente 320 mg/mL, aproximadamente 340 mg/mL, aproximadamente 360 mg/mL, aproximadamente 380 mg/mL, aproximadamente 400 mg/mL, aproximadamente 420 mg/mL, aproximadamente 440 mg/mL, aproximadamente 460 mg/mL, aproximadamente 480 mg/mL, o aproximadamente 500 mg/mL. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular para comprender un compuesto de la divulgación a una concentración de como máximo aproximadamente 20 mg/mL, como máximo aproximadamente 30 mg/mL, como máximo aproximadamente 40 mg/mL, como máximo aproximadamente 50 mg/mL, como máximo aproximadamente 60 mg/mL, como máximo aproximadamente 70 mg/mL, como máximo aproximadamente 80 mg/mL, como máximo aproximadamente 90 mg/mL, como máximo aproximadamente 100 mg/mL, como máximo aproximadamente 120 mg/mL, como máximo aproximadamente 140 mg/mL, como máximo

- aproximadamente 160 mg/mL, como máximo aproximadamente 180 mg/mL, como máximo aproximadamente 200 mg/mL, como máximo aproximadamente 220 mg/mL, como máximo aproximadamente 240 mg/mL, como máximo aproximadamente 260 mg/mL, como máximo aproximadamente 280 mg/mL, como máximo aproximadamente 300 mg/mL, como máximo
- 5** aproximadamente 320 mg/mL, como máximo aproximadamente 340 mg/mL, como máximo aproximadamente 360 mg/mL, como máximo aproximadamente 380 mg/mL, como máximo aproximadamente 400 mg/mL, como máximo aproximadamente 420 mg/mL, como máximo aproximadamente 440 mg/mL, como máximo aproximadamente 460 mg/mL, como máximo aproximadamente 480 mg/mL, o como máximo aproximadamente 500 mg/mL. En algunas
- 10** modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular para comprender un compuesto de la divulgación a una concentración de aproximadamente 70 mg/mL. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular para comprender un compuesto de la divulgación a una concentración de aproximadamente 100 mg/mL. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular para comprender un
- 15** compuesto de la divulgación a una concentración de aproximadamente 150 mg/mL. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular para comprender un compuesto de la divulgación a una concentración de aproximadamente 200 mg/mL. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular para comprender un compuesto de la divulgación a una concentración de aproximadamente 250 mg/mL. En
- 20** algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede formular para comprender un compuesto de la divulgación a una concentración de aproximadamente 280 mg/mL.

- En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se formula para la administración oral en una suspensión de polietilenglicol (PEG, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se formula para la administración oral
- 25** en una suspensión de PEG 400. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se formula para la administración oral en una suspensión de PEG 4000. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se formula para la administración oral en una suspensión de PEG 400 y PEG 4000.

- En algunas modalidades, una cápsula formulada para la administración oral puede
- 30** comprender al menos aproximadamente 0,1 mL, al menos aproximadamente 0,2 mL, al menos aproximadamente 0,3 mL, al menos aproximadamente 0,4 mL, al menos aproximadamente 0,5 mL, al menos aproximadamente 0,6 mL, al menos aproximadamente 0,7 mL, al menos aproximadamente 0,8 mL, al menos aproximadamente 0,9 mL, al menos

- aproximadamente 1 mL, al menos aproximadamente 1,1 mL, al menos aproximadamente 1,2 mL, al menos aproximadamente 1,3 mL, al menos aproximadamente 1,4 mL, o al menos aproximadamente 1,5 mL de una solución que comprende un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, una cápsula formulada para la administración oral puede
- 5** comprender aproximadamente 0,1 mL, aproximadamente 0,2 mL, aproximadamente 0,3 mL, aproximadamente 0,4 mL, aproximadamente 0,5 mL, aproximadamente 0,6 mL, aproximadamente 0,7 mL, aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 1 mL, aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 1,4 mL, o aproximadamente 1,5 mL de una
- 10** solución que comprende un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, una cápsula formulada para la administración oral puede comprender como máximo aproximadamente 0,1 mL, como máximo aproximadamente 0,2 mL, como máximo aproximadamente 0,3 mL, como máximo aproximadamente 0,4 mL, como máximo aproximadamente 0,5 mL, como máximo aproximadamente 0,6 mL, como máximo
- 15** aproximadamente 0,7 mL, como máximo aproximadamente 0,8 mL, como máximo aproximadamente 0,9 mL, como máximo aproximadamente 1 mL, como máximo aproximadamente 1,1 mL, como máximo aproximadamente 1,2 mL, como máximo aproximadamente 1,3 mL, como máximo aproximadamente 1,4 mL, o como máximo aproximadamente 1,5 mL de una solución que comprende un compuesto de la divulgación.
- 20** En algunas modalidades, una cápsula formulada para la administración oral puede comprender como máximo aproximadamente 0,5 mL de una solución que comprende un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, una cápsula formulada para la administración oral puede comprender como máximo aproximadamente 0,8 mL de una solución que comprende un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, una
- 25** cápsula formulada para la administración oral puede comprender como máximo aproximadamente 1 mL de una solución que comprende un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, una cápsula formulada para la administración oral puede comprender como máximo aproximadamente 1,2 mL de una solución que comprende un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, una cápsula formulada para la administración oral
- 30** puede comprender como máximo aproximadamente 1,5 mL de una solución que comprende un compuesto de la divulgación.

En algunas modalidades, una cápsula para la administración oral puede ser clara o transparente. En algunas modalidades, una cápsula para la administración oral puede ser opaca. En algunas modalidades, una cápsula para la administración oral puede ser opaca y

de color amarillo o naranja.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas se pueden formular fácilmente combinando los compuestos activos con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales portadores se pueden usar para formular comprimidos, 5 polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, lechadas o suspensiones para su ingestión oral por un sujeto.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener al mezclar uno o más excipientes sólidos con uno o más compuestos descritos en la presente, al moler opcionalmente la mezcla resultante y al procesar la mezcla de gránulos, tras añadir auxiliares 10 adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los núcleos se pueden proporcionar con recubrimientos adecuados. Para ello, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener un excipiente tal como goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos, o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o 15 pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas, por ejemplo, para su identificación o para caracterizar distintas combinaciones de dosis de compuestos activos.

Los preparados farmacéuticos que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de gelatina con cierre a presión, así como cápsulas blandas y selladas de gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. En algunas modalidades, la cápsula comprende 20 una cápsula de gelatina dura que comprende una o más de las gelatinas farmacéutica, bovina y vegetal. La gelatina se puede procesar alcalinamente. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos en mezcla con material de relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o 25 suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Se pueden añadir estabilizadores. Todas las formulaciones para la administración oral se proporcionan en dosificaciones adecuadas para tal administración.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden ser comprimidos, grageas o geles.

- Los preparados farmacéuticos se pueden formular para la administración intravenosa. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para la inyección parenteral como suspensión estéril, solución o emulsión en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes suspensores, estabilizadores y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones oleosas para inyección. Entre los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados se incluyen los aceites grasos, tales como el aceite de sésamo, o los ésteres sintéticos de ácidos grasos, como el oleato de etilo o los triglicéridos, o los liposomas. La suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.
- Una formulación farmacéutica divulgada en la presente puede ser, por ejemplo, una formulación parenteral de una solución del principio farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede preparar para la administración intravenosa a una concentración de aproximadamente 25 mg/mL a aproximadamente 50 mg/mL, de aproximadamente 50 mg/mL a aproximadamente 75 mg/mL, de aproximadamente 75 mg/mL a aproximadamente 100 mg/mL, de aproximadamente 100 mg/mL a aproximadamente 125 mg/mL, de aproximadamente 125 mg/mL a aproximadamente 150 mg/mL, de aproximadamente 150 mg/mL a aproximadamente 175 mg/mL, de aproximadamente 175 mg/mL a aproximadamente 200 mg/mL, de aproximadamente 200 mg/mL a aproximadamente 225 mg/mL, o de aproximadamente 225 mg/mL a aproximadamente 250 mg/mL en un vehículo líquido. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede preparar para la administración intravenosa a una concentración de al menos aproximadamente 25 mg/mL, al menos aproximadamente 50 mg/mL, al menos aproximadamente 75 mg/mL, al menos aproximadamente 100 mg/mL, al menos aproximadamente 125 mg/mL, al menos aproximadamente 150 mg/mL, al menos aproximadamente 175 mg/mL, al menos aproximadamente 200 mg/mL, al menos aproximadamente 225 mg/mL, o al menos aproximadamente 250 mg/mL en un vehículo líquido. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede preparar para la administración intravenosa a una concentración de aproximadamente 25 mg/mL, aproximadamente 50 mg/mL, aproximadamente 75 mg/mL, aproximadamente 100 mg/mL,

aproximadamente 125 mg/mL, aproximadamente 150 mg/mL, aproximadamente 175 mg/mL, aproximadamente 200 mg/mL, aproximadamente 225 mg/mL, o aproximadamente 250 mg/mL en un vehículo líquido. En algunas modalidades, un compuesto de la divulgación se puede preparar para la administración intravenosa a una concentración de como máximo

5 aproximadamente 25 mg/mL, como máximo aproximadamente 50 mg/mL, como máximo aproximadamente 75 mg/mL, como máximo aproximadamente 100 mg/mL, como máximo aproximadamente 125 mg/mL, como máximo aproximadamente 150 mg/mL, como máximo aproximadamente 175 mg/mL, como máximo aproximadamente 200 mg/mL, como máximo aproximadamente 225 mg/mL, o como máximo aproximadamente 250 mg/mL en un vehículo

10 líquido. En algunas modalidades, el vehículo líquido es un disolvente orgánico. En algunas modalidades, el vehículo líquido es polietilenglicol (PEG). En algunas modalidades, el vehículo líquido es PEG 400. En algunas modalidades, el vehículo líquido se ajusta a un pH de 7-13 o a un pH 1 de 2-13 usando una solución de hidróxido de sodio (NaOH). En algunas modalidades, una composición farmacéutica para la administración intravenosa puede

15 comprender un compuesto de la divulgación a una concentración de aproximadamente 75 mg/mL en un vehículo líquido de polietilenglicol (PEG) 400 con un pH de 7-13 o un pH de 12-13 ajustado por el uso de una solución de hidróxido de sodio (NaOH). La solución puede ser una solución transparente, incolora a amarillo pálido, estéril y libre de conservantes, envasada en un vial de vidrio transparente sellado con un tapón de caucho recubierto de teflón. Un vial

20 divulgado en la presente puede ser un vial de vidrio transparente de 30 mL con, por ejemplo, 24 mL de la formulación parenteral. La dilución con solución salina IV (por sus siglas en inglés) puede ser necesaria cuando la formulación parenteral se administra IV.

Las inyecciones parenterales se pueden formular para inyección en bolo o infusión continua. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en una forma adecuada para

25 la inyección parenteral como suspensión estéril, solución o emulsión en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes suspensores, estabilizadores o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones oleosas

30 para inyección. Entre los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados se incluyen los aceites grasos, tales como el aceite de sésamo, o los ésteres sintéticos de ácidos grasos, como el oleato de etilo o los triglicéridos, o los liposomas. Las suspensiones acuosas inyectables pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. La suspensión también puede contener

estabilizadores o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril sin pirógenos, antes de su uso.

5 Los compuestos activos se pueden administrar por vía tópica y se pueden formular en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, bastoncillos medicinales, bálsamos, cremas y pomadas. Tales composiciones farmacéuticas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, amortiguadores y conservantes. Una composición farmacéutica

10 de un compuesto divulgado en la presente puede ser una combinación de cualquiera de los compuestos farmacéuticos descritos en la presente con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersores, agentes suspensores, agentes espesantes o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo.

15 Los compuestos de la invención se pueden aplicar tópicamente a la piel o a una cavidad corporal, por ejemplo, oral, vaginal, vesical, craneal, espinal, torácica o pélvica de un sujeto. Los compuestos de la invención se pueden aplicar a una cavidad corporal accesible.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de

20 gelatina o enemas de retención, con bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona y PEG. En las formas de supositorio de las composiciones, se puede fundir una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

25 En la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en la presente, se administran cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos descritos en la presente en composiciones farmacéuticas a un sujeto que padece una enfermedad o condición a tratar. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero tal como un humano. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la

30 severidad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia de los compuestos

usado y otros factores. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular usando uno o más portadores, que comprenden excipientes y auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Las formulaciones se pueden modificar dependiendo de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente se pueden fabricar, por ejemplo, por procesos de mezclado, solución, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, o compresión.

- 5** Las composiciones farmacéuticas se pueden formular usando uno o más portadores, que comprenden excipientes y auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Las formulaciones se pueden modificar dependiendo de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente se pueden fabricar, por ejemplo, por procesos de mezclado, solución, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, o compresión.
- 10** Las composiciones farmacéuticas pueden incluir al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y los compuestos descritos en la presente como base libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden contener solubilizantes, estabilizantes, potenciadores de la tonicidad, amortiguadores y conservantes. Los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente incluyen
- 15** el uso de formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), y metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad.

- Los métodos para preparar composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o portadores inertes y farmacéuticamente aceptables para formar una composición sólida, semisólida o líquida. Las composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas y obleas. Las composiciones líquidas incluyen, por ejemplo, soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto, o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se divulga en la presente. Las composiciones semisólidas incluyen, por ejemplo, geles,
- 20** suspensiones y cremas. Las composiciones se pueden presentar en soluciones o suspensiones líquidas, en formas sólidas adecuadas para su solución o suspensión en un líquido antes de usarlas, o como emulsiones. Estas composiciones pueden contener además pequeñas cantidades de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y otros aditivos farmacéuticamente
- 25** aceptables.
- 30**

Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas para usar en la invención incluyen líquido, polvo, gel, nanosuspensión, nanopartícula, microgel, suspensiones acuosas u oleosas, emulsión y cualquier combinación de las mismas. Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas para usar en un método divulgado en la presente incluyen pienso, alimento, gránulo, gragea, líquido, elixir, aerosol, inhalante, aspersión, polvo, comprimido, píldora, cápsula, gel, tableta de gel, nanosuspensión, nanopartícula, microgel, supositorios, suspensiones acuosas u oleosas, pomadas, parches, lociones, dentífricos, emulsiones, cremas, gotas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones en cápsulas de gel duro o blando, jarabes, fitoceúticos, nutracéuticos y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usar en la invención incluyen agentes aglutinantes, agentes desintegrantes, antiadherentes, agentes antiestáticos, tensioactivos, antioxidantes, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, plastificantes, conservantes, agentes suspensores, agentes emulsionantes, agentes antimicrobianos, agentes de esferonización y cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usar en el método divulgado en la presente incluyen agentes granulantes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, edulcorantes, deslizantes, antiadherentes, antiestáticos, tensioactivos, antioxidantes, gomas, agentes de recubrimiento, colorantes, aromatizantes, recubridores, plastificantes, conservantes, agentes suspensores, agentes emulsionantes, agentes antimicrobianos, material celulósico vegetal y agentes de esferonización, y cualquier combinación de los mismos.

Una composición de la invención puede ser, por ejemplo, una forma de liberación inmediata o una formulación de liberación controlada. Se puede formular una fórmula de liberación inmediata para que los compuestos actúen rápidamente. Los ejemplos no limitantes de formulaciones de liberación inmediata incluyen formulaciones fácilmente solubles. Una formulación de liberación controlada puede ser una formulación farmacéutica que ha sido adaptada de modo tal que las tasa de liberación y los perfiles de liberación del agente activo se pueden ajustar a los requisitos fisiológicos y cronoterapéuticos o, alternativamente, ha sido formulada para efectuar la liberación de un agente activo a una tasa programada. Los ejemplos no limitantes de formulaciones de liberación controlada incluyen gránulos, gránulos de liberación retardada, hidrogeles (por ejemplo, de origen sintético o natural), otros agentes gelificantes (por ejemplo, fibras dietéticas formadoras de gel), formulaciones basadas en

matrices (por ejemplo, formulaciones que comprenden un material polimérico que tiene al menos un principio activo disperso), gránulos dentro de una matriz, mezclas poliméricas y masas granulares.

En algunos casos, la formulación de liberación controlada es de liberación retardada.

- 5** Se puede formular una forma de liberación retardada para retrasar la acción de un compuesto por un periodo de tiempo prolongado. Una forma de liberación retardada se puede formular para retardar la liberación de una dosis efectiva de uno o más compuestos, por ejemplo, por aproximadamente 4, aproximadamente 8, aproximadamente 12, aproximadamente 16, o aproximadamente 24 horas.
- 10** Una formulación de liberación controlada puede ser una forma de liberación sostenida. Una forma de liberación sostenida se puede formular para mantener, por ejemplo, la acción del compuesto por un periodo de tiempo prolongado. Una forma de liberación sostenida se puede formular para proporcionar una dosis efectiva de cualquier compuesto descrito en la presente (por ejemplo, proporcionar un perfil sanguíneo fisiológicamente efectivo) a lo largo
- 15** de aproximadamente 4, aproximadamente 8, aproximadamente 12, aproximadamente 16 o aproximadamente 24 horas.

Se pueden encontrar ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: *Mack Publishing Company*, 1995); Hoover, John E., Remington's

20 Pharmaceutical Sciences, *Mack Publishing Co.*, Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. & Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, *Marcel Decker*, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (*Lippincott Williams & Wilkins* 1999), cada uno de los cuales se incorpora como referencia en su totalidad.

- 25** Los agentes terapéuticos descritos en la presente se pueden administrar antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o condición, y el momento de administrar la composición que contiene un agente terapéutico puede variar. Por ejemplo, las composiciones se pueden usar como profiláctico y se pueden administrar continuamente a sujetos con propensión a afecciones o enfermedades con el fin de disminuir una probabilidad de aparición de la enfermedad o condición. Las composiciones se pueden administrar a un
- 30** sujeto durante o lo antes posible tras la aparición de los síntomas. La administración de los

agentes terapéuticos se puede iniciar dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 24 horas de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas, o dentro de las 3 horas de la aparición de los síntomas. La administración inicial se puede realizar mediante cualquier vía práctica, tal como cualquier vía descrita en la presente usando cualquier formulación descrita en la presente.

Un compuesto se puede administrar tan pronto como sea práctico después de que se detecte o sospeche la aparición de una enfermedad o condición, y por el tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. En algunas modalidades, la duración de tiempo en la que un compuesto se puede administrar puede ser de aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 13 semanas, aproximadamente 14 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 17 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 19 semanas, aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 21 semanas, aproximadamente 22 semanas, aproximadamente 23 semanas, aproximadamente 24 semanas, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 13 meses, aproximadamente 14 meses, aproximadamente 15 meses, aproximadamente 16 meses, aproximadamente 17 meses, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 19 meses, aproximadamente 20 meses, aproximadamente 21 meses, aproximadamente 22 meses, aproximadamente 23 meses, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años, aproximadamente 3 años, aproximadamente 3,5 años, aproximadamente 4 años, aproximadamente 4,5 años, aproximadamente 5 años, aproximadamente 6 años, aproximadamente 7 años, aproximadamente 8 años, aproximadamente 9 años, o aproximadamente 10 años. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, pueden estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosificación unitaria se puede presentar en forma de envase con cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son los inyectables envasados, los viales o las ampollas. Las composiciones acuosas en suspensión se pueden envasar en recipientes no recerrables de dosis única. Los envases recerrables de dosis múltiples se pueden usar, por ejemplo, en combinación con o sin conservantes. Las formulaciones inyectables se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en envases de dosis múltiples con un conservante.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente, se pueden administrar junto con otras terapias, por ejemplo, quimioterapia, radiación, cirugía, agentes antiinflamatorios y vitaminas seleccionadas. Los otros agentes se pueden administrar antes, después o concomitantemente con las composiciones farmacéuticas.

Dependiendo del modo de administración contemplado, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, lociones, cremas o geles, por ejemplo, en forma de dosificación unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa.

Para composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa y carbonato de magnesio.

Los compuestos se pueden administrar mediante tecnología liposomal. Usar liposomas como portadores de fármacos puede aumentar el índice terapéutico de los compuestos. Los liposomas están compuestos por fosfolípidos naturales y pueden contener cadenas lipídicas mixtas con propiedades tensioactivas (por ejemplo, fosfatidiletanolamina de huevo). El diseño de un liposoma puede emplear ligandos de superficie para adherirse al tejido no sano. Los ejemplos no limitantes de liposomas incluyen la vesícula multilamelar (MLV, por sus siglas en inglés), la vesícula unilamelar pequeña (SUV, por sus siglas en inglés) y la vesícula unilamelar grande (LUV, por sus siglas en inglés). Las propiedades fisicoquímicas de

los liposomas se pueden modular para optimizar la penetración a través de las barreras biológicas y la retención en el lugar de administración, así como para reducir la probabilidad de que se produzca una degradación prematura y toxicidad en tejidos no objetivo. Las propiedades óptimas de los liposomas dependen de la vía de administración: los liposomas de gran tamaño presentan una buena retención tras la inyección local, mientras que los liposomas de pequeño tamaño son más adecuados para lograr un objetivo pasivo. La PEGilación reduce la captación de los liposomas por el hígado y el bazo, y aumenta el tiempo de circulación, lo que resulta en una mayor localización en el sitio inflamado debido al efecto de permeabilidad y retención potenciadas (EPR, por sus siglas en inglés). Además, las superficies liposomales se pueden modificar para lograr el suministro selectivo del fármaco encapsulado a células objetivo específicas. Los ejemplos no limitantes de ligandos objetivo incluyen anticuerpos monoclonales, vitaminas, péptidos y polisacáridos específicos para receptores concentrados en la superficie de las células asociadas a la enfermedad.

Los ejemplos no limitantes de formas de dosificación adecuadas para usar en la divulgación incluyen líquido, elixir, nanosuspensión, suspensiones acuosas u oleosas, gotas, jarabes y cualquier combinación de los mismos. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para usar en la divulgación incluyen agentes granulantes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, edulcorantes, deslizantes, antiadherentes, antiestáticos, tensioactivos, antioxidantes, gomas, agentes de recubrimiento, colorantes, saborizantes, agentes de recubrimiento, plastificantes, conservantes, agentes suspensores, agentes emulsionantes, material celulósico vegetal y agentes de esferonización, y cualquier combinación de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular usando uno o más portadores, que comprenden excipientes y auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. Las formulaciones se pueden modificar dependiendo de la vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente se pueden fabricar, por ejemplo, por procesos de mezclado, solución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento, o compresión.

Las composiciones de la invención se pueden envasar en forma de kit. En algunas

modalidades, un kit incluye instrucciones escritas sobre la administración/uso de la composición. El material escrito puede ser, por ejemplo, una etiqueta. El material escrito puede sugerir condiciones métodos de administración. Las instrucciones proporcionan al sujeto y al médico supervisor la mejor orientación para lograr el resultado clínico óptimo de la administración de la terapia. El material escrito puede ser una etiqueta. En algunas modalidades, la etiqueta puede ser aprobada por una agencia reguladora, por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), u otras agencias reguladoras.

10 Dosificación

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, pueden estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosificación unitaria se puede presentar en forma de envase con cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son los líquidos en viales o ampollas. Las composiciones acuosas en suspensión se pueden envasar en recipientes no recerrables de dosis única. Se pueden usar envases recerrables de dosis múltiples, por ejemplo, en combinación con un conservante. Las formulaciones para inyección parenteral se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en envases de dosis múltiples con un conservante.

Un compuesto descrito en la presente puede estar presente en la composición en un rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg; de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg; de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 350 mg, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg, de

aproximadamente 400 mg a aproximadamente 450 mg, de aproximadamente 450 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 550 mg, de aproximadamente 550 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 600 mg a aproximadamente 650 mg, de aproximadamente 650 mg a aproximadamente 700 mg, de

5 aproximadamente 700 mg a aproximadamente 750 mg, de aproximadamente 750 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 850 mg, de aproximadamente 850 mg a aproximadamente 900 mg, de aproximadamente 900 mg a aproximadamente 950 mg, o de aproximadamente 950 mg a aproximadamente 1000 mg.

Un compuesto descrito en la presente puede estar presente en una composición en

10 una cantidad de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg,

15 aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg,

20 aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1100 mg,

25 aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg, aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg,

30 aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2400 mg, o aproximadamente 2500 mg.

En algunas modalidades, una dosis se puede expresar en términos de una cantidad

del fármaco dividido por la masa del sujeto, por ejemplo, miligramos de fármaco por kilogramos de masa corporal del sujeto. En algunas modalidades, un compuesto se administra en una cantidad en el rango de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 250 mg/kg a aproximadamente 2000 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 800 mg/kg, de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o de aproximadamente 150 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg.

Métodos de tratamiento

En algunas modalidades, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar el cáncer en un sujeto. Un compuesto de la invención puede, por ejemplo, ralentizar la proliferación de líneas celulares cancerosas, o matar células cancerosas. Los ejemplos no limitantes de cáncer que se puede tratar con un compuesto de la invención incluyen: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma corticosuprarrenal, cánceres relacionados con el SIDA, linfoma relacionado con el SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, carcinoma basocelular, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cánceres óseos, tumores cerebrales, como astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, glioma de la vía visual e hipotalámico, cáncer de mama, adenomas bronquiales, linfoma de Burkitt, carcinoma de origen primario desconocido, linfoma del sistema nervioso central, astrocitoma cerebeloso, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, linfoma cutáneo de células T, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing, tumores de células germinales, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, gliomas, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, carcinoma de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, liposarcoma, cáncer de hígado, cánceres de pulmón, como el cáncer de pulmón no microcítico y microcítico, linfomas, leucemias, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno óseo/osteosarcoma, meduloblastoma, melanomas, mesotelioma, cáncer escamoso metastásico de cuello con primario oculto, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide, cáncer de cavidad nasal y senos

paranasales, carcinoma nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno óseo, cáncer de ovario, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de páncreas de células de los islotes, cáncer de cavidad nasal y

5 senos paranasales, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, astrocitoma pineal, germinoma pineal, adenoma hipofisario, blastoma pleuropulmonar, neoplasia de células plasmáticas, linfoma primario del sistema nervioso central, cáncer de próstata, cáncer de recto, carcinoma de células renales, cáncer de células transicionales de pelvis renal y uréter, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas

10 salivales, sarcomas, cánceres de piel, carcinoma cutáneo de células de Merkel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de partes blandas, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago, linfoma de células T, cáncer de garganta, timoma, carcinoma tímico, cáncer de tiroides, tumor trofoblástico (gestacional), cánceres de sitio primario desconocido, cáncer de uretra, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström

15 y tumor de Wilms.

Un método divulgado en la presente se puede usar para tratar, por ejemplo, una enfermedad proliferativa, un cáncer, una metástasis de cáncer, un tumor sólido, un tumor líquido, un carcinoma, un carcinoma de células escamosas (SCC), un SCC asociado a una enfermedad, por ejemplo, la epidermólisis bullosa distrófica recesiva (RDEB), o cualquier

20 metástasis de la misma.

Una respuesta tumoral debida a un método divulgado en la presente se puede medir basada en la clasificación RECIST de respuestas (por sus siglas en inglés).

La epidermólisis bullosa distrófica recesiva (RDEB o EB, por sus siglas en inglés) es una genodermatosis grave causada por mutaciones en COL7A1 (por sus siglas en inglés),

25 caracterizada por la formación generalizada de ampollas en la piel y la implicación de las mucosas. Los carcinomas espinocelulares (SCC) agresivos con metástasis que surgen típicamente en áreas de heridas cutáneas crónicas son una complicación común que puede contribuir significativamente a una esperanza de vida promedio reducida de los pacientes, menor a 40 años. Los individuos pueden desarrollar tumores de aparición temprana muy

30 agresivos que a menudo surgen de forma múltiple en diferentes sitios en individuos de 20 a 40 años. Estas neoplasias pueden mostrar tasas de respuesta limitadas y de corta duración a

la quimioterapia y radioterapia convencionales. Asimismo, la tolerabilidad de la quimioterapia citotóxica agresiva (por ejemplo, en cuanto a toxicidad cutánea, de mucosas, renal y de médula ósea con neutropenia y riesgo de septicemia) es escasa, junto con la carga de enfermedad y la morbilidad sistémica asociadas a la EB.

5 El carcinoma de células escamosas es un carcinoma que se produce en muchos órganos diferentes, incluidos la piel, la boca, el esófago, los pulmones y el cuello uterino. Este cáncer es un tumor maligno del epitelio que muestra una diferenciación escamosa. El carcinoma de células escamosas usualmente se desarrolla en la capa epitelial de la piel y, en ocasiones, en diversas mucosas del cuerpo. Este tipo de cáncer puede aparecer en la piel,
10 los labios, el interior de la boca, la garganta o el esófago.

La RDEB es un trastorno cutáneo ampollosos hereditario que se asocia a estenosis esofágicas importantes, que resultan en disfagia e insuficiencia nutricional. La disfagia esofágica se refiere a la sensación de que la comida se pega o queda atrapada en la base de la garganta o en el pecho después de que un sujeto empieza a tragar comida o bebida. La
15 estenosis esofágica se refiere a un estrechamiento del esófago que puede atrapar grandes trozos de comida. El tejido de cicatrices puede causar un estrechamiento del esófago. En algunas modalidades, un sujeto administrado con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la divulgación tiene una obstrucción esofágica.

Se proporciona en la presente un método para tratar el carcinoma de células
20 escamosas (SCC) al administrar un compuesto de la divulgación. Se proporciona en la presente un método para tratar el SCC metastásico al administrar un compuesto de la divulgación. Se proporciona en la presente un método para tratar el SCC agresivo metastatizante al administrar un compuesto de la divulgación.

Como se demuestra en la presente, los queratinocitos de SCC DE RDEB son sensibles
25 a un compuesto de la divulgación a concentraciones menores a las necesarias para una respuesta equivalente en queratinocitos normales o fibroblastos aislados de pacientes con RDEB (**FIGURA 1**). En la **FIGURA 2** se muestra la eficacia de un compuesto de la divulgación para tratar el SCC de RDEB en experimentos de xenoinjerto tumoral.

En algunas modalidades, se divulga en la presente un método para probar un

biomarcador para indicar la presencia de una condición, y para administrar un compuesto de la composición farmacéutica de la divulgación. En algunas modalidades, el biomarcador es un biomarcador genético. En algunas modalidades, el biomarcador es un biomarcador proteico. En algunas modalidades, ENSAYO, MUESTRA BIOLÓGICA, MÉTODOS.

- 5** En algunas modalidades, se divulga en la presente un método para probar un sujeto para un biomarcador de una ruta fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K, por sus siglas en inglés) antes de administrar un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta PI3K es una mutación en el gen PIK3CA (por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta PI3K es una mutación en la pérdida de PTEN (por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta PI3K es p4E-BP1 o pAkt (por sus siglas en inglés, respectivamente). En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta PI3K es la proteína p21 activada por cinasa 1 (PAK1, por sus siglas en inglés).

- 15** En algunas modalidades, se divulga en la presente un método para probar un sujeto para un biomarcador de una ruta de proteína cinasa B (Akt) antes de administrar un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta Akt es el gen PIKCA (por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta Akt es la pérdida de PTEN. En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta Akt es la proteína de la muerte relacionada con Bcl2 (BAD, por sus siglas en inglés, respectivamente). En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta Akt es el 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3, por sus siglas en inglés).

- 25** En algunas modalidades, se divulga en la presente un método para probar un sujeto para un biomarcador de una ruta de serina/treonina-proteína cinasa 1 (PLK1, por sus siglas en inglés) antes de administrar un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta PLK1 es una mutación en un factor de empalme (SF, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta PLK1 es SRSF2 (por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta PLK1 es SF3B1 (por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el biomarcador de la ruta PLK1 es la proteína centrosomal de 55 kDa (CEP55, por sus siglas en inglés).

Dosificación

Un régimen de dosificación divulgado en la presente puede ser, por ejemplo, una dosis oral de un compuesto de la divulgación en la mañana, y una segunda dosis del compuesto en la tarde o en la noche. En algunas modalidades, la dosis de la mañana y la de la tarde o noche pueden ser la misma. En algunas modalidades, la dosis de la mañana y la de la tarde o noche pueden ser diferentes. En algunas modalidades, una dosis oral de 840 mg de Rigosertib se puede administrar en la mañana, y una dosis oral de 560 mg de Rigosertib se puede administrar en la tarde.

En algunas modalidades, la dosis se puede escalar dependiendo del número observado de toxicidades limitantes de la dosis (DLT, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, el escalamiento de la dosis puede continuar en incrementos de aproximadamente 70 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 560 mg, o aproximadamente 1120 mg. En algunas modalidades, el escalamiento de la dosis puede continuar en incrementos de 280 mg. En algunas modalidades, el escalamiento de la dosis puede continuar en incrementos de 560 mg. En algunas modalidades, la dosis en la mañana se puede aumentar en incrementos de 280 mg, y la dosis en la tarde se puede aumentar en incrementos de 280 mg. En algunas modalidades, la dosis en la mañana se puede aumentar en incrementos de 560 mg, y la dosis en la tarde se puede aumentar en incrementos de 560 mg.

El escalamiento de dosis puede continuar hasta que se observen dos o más DLT en una única cohorte. En ese momento, una cohorte de dosis previa se puede ampliar a 6 pacientes y, si se producen menos de 2 DLT en esos 6 pacientes, esa dosis se puede considerar la MTD (por sus siglas en inglés). Adicionalmente, se puede administrar un porcentaje mucho mayor de la dosis diaria total en la dosis de la mañana y un porcentaje menor en la dosis de la tarde (es decir, 1.400 mg en la mañana y 560 mg en la tarde).

Un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede ser de, por ejemplo, al menos aproximadamente 300 mg/día, al menos aproximadamente 600 mg/día, al menos aproximadamente 900 mg/día, al menos aproximadamente 1200 mg/día, al menos aproximadamente 1500 mg/día, al menos aproximadamente 1800 mg/día, al menos aproximadamente 2100 mg/día, al menos aproximadamente 2400 mg/día, al menos aproximadamente 2700 mg/día, o al menos aproximadamente 3000 mg/día. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede ser de, por

ejemplo, aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 600 mg/día, aproximadamente 900 mg/día, aproximadamente 1200 mg/día, aproximadamente 1500 mg/día, aproximadamente 1800 mg/día, aproximadamente 2100 mg/día, aproximadamente 2400 mg/día, aproximadamente 2700 mg/día, o aproximadamente 3000 mg/día. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede ser de, por ejemplo, como máximo aproximadamente 300 mg/día, como máximo aproximadamente 600 mg/día, como máximo aproximadamente 900 mg/día, como máximo aproximadamente 1200 mg/día, como máximo aproximadamente 1500 mg/día, como máximo aproximadamente 1800 mg/día, como máximo aproximadamente 2100 mg/día, como máximo aproximadamente 2400 mg/día, como máximo aproximadamente 2700 mg/día, o como máximo aproximadamente 3000 mg/día. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede ser de aproximadamente 1800 mg/día. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede ser de aproximadamente 2100 mg/día. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede ser de aproximadamente 2400 mg/día.

En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender una administración en los días 1-3 de un ciclo de 14 días. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender una administración en los días 1-3 de un ciclo de 28 días. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender una administración en los días 1-3 de un ciclo de 14 días, posteriormente en los días 1-3 de un ciclo de 28 días en adelante. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender aumentar la dosis en los días 1-3 de un ciclo de 14 días. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender aumentar la dosis en los días 1-3 de un ciclo de 28 días.

En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender una administración en los días 1-3 de un ciclo de 14 días seguida por un descanso en la administración en los días 4-14 de un ciclo de 14 días. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender una administración en los días 1-3 de un ciclo de 28 días seguida por un descanso en la administración en los días 4-28 de un ciclo de 28 días. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender la administración en los días 1-3 de un ciclo de 14 días, seguida por un descanso en la administración en los días 4-14 del

ciclo de 14 días, posteriormente en los días 1-3 de un ciclo de 28 días y un descanso en la administración en los días 4-28 del ciclo de 28 días a partir de entonces, con el ciclo de 28 días opcionalmente repitiendo cualquier número de veces. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender aumentar la dosis en los días 1-3 de un ciclo de 14 días. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para Rigosertib intravenoso puede comprender aumentar la dosis en los días 1-3 de un ciclo de 28 días.

En algunas modalidades, un régimen de dosificación puede aumentar la dosis a 2100 mg/día. En algunas modalidades, un régimen de dosificación puede aumentar la dosis a 2400 mg/día. En alguna modalidad, un régimen de dosificación puede aumentar una dosis hasta que se establezcan la MTD y la RP2D (por sus siglas en inglés) de acuerdo con el escalamiento de dosis 3+3.

Un compuesto divulgado en la presente se puede administrar mediante inyección subcutánea o intravenosa. El volumen de inyección puede ser de aproximadamente 0,1 mL, aproximadamente 0,2 mL, aproximadamente 0,3 mL, aproximadamente 0,4 mL, aproximadamente 0,5 mL, aproximadamente 0,6 mL, aproximadamente 0,7 mL, aproximadamente 0,8 mL, aproximadamente 0,9 mL, aproximadamente 1 mL, aproximadamente 1,1 mL, aproximadamente 1,2 mL, aproximadamente 1,3 mL, aproximadamente 1,4 mL, aproximadamente 1,5 mL, aproximadamente 1,6 mL, aproximadamente 1,7 mL, aproximadamente 1,8 mL, aproximadamente 1,9 mL, aproximadamente 2 mL, aproximadamente 2,1 mL, aproximadamente 2,2 mL, aproximadamente 2,3 mL, aproximadamente 2,4 mL, aproximadamente 2,5 mL, aproximadamente 2,6 mL, aproximadamente 2,7 mL, aproximadamente 2,8 mL, aproximadamente 2,9 mL, o aproximadamente 3 mL. La dosis individual administrada a un sujeto puede ser de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,9 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, aproximadamente 20 mg,

aproximadamente 21 mg, aproximadamente 22 mg, aproximadamente 23 mg,
aproximadamente 24 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 26 mg,
aproximadamente 27 mg, aproximadamente 28 mg, aproximadamente 29 mg,
aproximadamente 30 mg, aproximadamente 31 mg, aproximadamente 32 mg,
5 aproximadamente 33 mg, aproximadamente 34 mg, aproximadamente 35 mg,
aproximadamente 36 mg, aproximadamente 37 mg, aproximadamente 38 mg,
aproximadamente 39 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 41 mg,
aproximadamente 42 mg, aproximadamente 43 mg, aproximadamente 44 mg,
aproximadamente 45 mg, aproximadamente 46 mg, aproximadamente 47 mg,
10 aproximadamente 48 mg, aproximadamente 49 mg, o aproximadamente 50 mg.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, pueden estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración individual de dosis precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se puede dividir en dosis unitarias con cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosificación unitaria se puede presentar en forma de envase con cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son los inyectables envasados, los viales o las ampollas. Las composiciones acuosas en suspensión se pueden envasar en recipientes no recerrables de dosis única. Los envases recerrables de dosis múltiples se pueden usar, por ejemplo, en combinación con o sin conservantes. Las formulaciones para inyección parenteral se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en envases de dosis múltiples con un conservante.

Un compuesto descrito en la presente puede estar presente en una composición en el rango de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 35 mg, de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 45 mg, de aproximadamente 45 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 55 mg, de aproximadamente 55 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 60 mg a aproximadamente 65 mg, de aproximadamente 65 mg a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 85 mg, de aproximadamente 85 mg a aproximadamente 90 mg, de

- aproximadamente 90 mg a aproximadamente 95 mg, de aproximadamente 95 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 200 mg, de
- 5** aproximadamente 200 mg a aproximadamente 225 mg, de aproximadamente 225 mg a aproximadamente 250 mg, o de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 300 mg.

- Un compuesto descrito en la presente puede estar presente en una composición en una cantidad de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg,
- 10** aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg,
- 15** aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, o aproximadamente 300 mg.

- Un compuesto descrito en la presente se puede administrar a un sujeto en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a
- 20** aproximadamente 300 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. En algunas modalidades, el compuesto divulgado en la presente se administra a un sujeto en una cantidad de aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 6 mg/kg,
- 25** aproximadamente 7 mg/kg, aproximadamente 8 mg/kg, aproximadamente 9 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 11 mg/kg, aproximadamente 12 mg/kg, aproximadamente 13 mg/kg, aproximadamente 14 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 16 mg/kg, aproximadamente 17 mg/kg, aproximadamente 18 mg/kg, aproximadamente 19 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg,
- 30** aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 65 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 85 mg/kg,

aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 95 mg/kg, aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 120 mg/kg, aproximadamente 150 mg/kg, aproximadamente 160 mg/kg, aproximadamente 180 mg/kg, aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 240 mg/kg, aproximadamente 250 mg/kg, aproximadamente 300 mg/kg, aproximadamente 350 mg/kg, 5 aproximadamente 360 mg/kg, aproximadamente 400 mg/kg, aproximadamente 450 mg/kg, aproximadamente 500 mg/kg, o aproximadamente 600 mg/kg del sujeto.

Un compuesto descrito en la presente se puede administrar antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o condición, y el momento de administrar la composición que contiene un compuesto puede variar. Por ejemplo, un compuesto se puede usar como 10 profiláctico y se puede administrar continuamente a sujetos con propensión a condiciones o enfermedades para disminuir o reducir una probabilidad de aparición de la enfermedad o condición. El compuesto y la composición se pueden administrar a un sujeto durante o lo antes posible tras la aparición de los síntomas. La administración de un compuesto se puede iniciar dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 24 15 horas de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas o dentro de las 3 horas de la aparición de los síntomas. La administración inicial se puede realizar mediante cualquier vía práctica, tal como cualquier vía descrita en la presente usando cualquier formulación descrita en la presente.

Un compuesto se puede administrar tan pronto como sea práctico después de que se 20 detecte o sospeche la aparición de una enfermedad o condición, y por el tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. En algunas modalidades, la duración de tiempo en la que un compuesto se puede administrar puede ser de aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, 25 aproximadamente 6 días, aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas, aproximadamente 12 30 semanas, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 13 semanas, aproximadamente 14 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 17 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 19 semanas, aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 5 meses, aproximadamente

21 semanas, aproximadamente 22 semanas, aproximadamente 23 semanas, aproximadamente 24 semanas, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 1 año, aproximadamente 13 meses, aproximadamente 14 meses, aproximadamente 15 meses, aproximadamente 16 meses, aproximadamente 17 meses, aproximadamente 18 meses, aproximadamente 19 meses, aproximadamente 20 meses, aproximadamente 21 meses, aproximadamente 22 meses, aproximadamente 23 meses, aproximadamente 2 años, aproximadamente 2,5 años, aproximadamente 3 años, aproximadamente 3,5 años, aproximadamente 4 años, aproximadamente 4,5 años, aproximadamente 5 años, aproximadamente 6 años, aproximadamente 7 años, aproximadamente 8 años, aproximadamente 9 años, aproximadamente 10 años, aproximadamente 11 años, aproximadamente 12 años, aproximadamente 13 años, aproximadamente 14 años, aproximadamente 15 años, aproximadamente 16 años, aproximadamente 17 años, aproximadamente 18 años, aproximadamente 19 años, aproximadamente 20 años, aproximadamente 21 años, aproximadamente 22 años, aproximadamente 23 años, aproximadamente 24 años, o aproximadamente 25 años. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto.

En algunas modalidades, un régimen de dosificación puede comprender la administración por un primer periodo seguido de un periodo de descanso en la administración de un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, el primer periodo en donde un compuesto de la divulgación se administra es de al menos aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 2 días, al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 8 días, al menos aproximadamente 9 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 11 días, al menos aproximadamente 12 días, al menos aproximadamente 13 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 15 días, al menos aproximadamente 16 días, al menos aproximadamente 17 días, al menos aproximadamente 18 días, al menos aproximadamente 19 días, al menos aproximadamente 20 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 22 días, al menos aproximadamente 23 días, al menos aproximadamente 24 días, al menos aproximadamente 25 días, al menos aproximadamente 26 días, al menos aproximadamente 27 días, al menos aproximadamente 28 días, al menos aproximadamente 29 días, o al menos aproximadamente 30 días. En algunas modalidades, el primer periodo en donde un compuesto de la divulgación se administra es de aproximadamente 1 día,

aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días,
aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días,
aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días,
aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días,
5 aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días,
aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días,
aproximadamente 20 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 22 días,
aproximadamente 23 días, aproximadamente 24 días, aproximadamente 25 días,
aproximadamente 26 días, aproximadamente 27 días, aproximadamente 28 días,
10 aproximadamente 29 días, o aproximadamente 30 días. En algunas modalidades, el primer
periodo en donde un compuesto de la divulgación se administra es de aproximadamente 1
día. En algunas modalidades, el primer periodo en donde un compuesto de la divulgación se
administra es de aproximadamente 3 días. En algunas modalidades, el primer periodo en
donde un compuesto de la divulgación se administra es de aproximadamente 5 días. En
15 algunas modalidades, el primer periodo en donde un compuesto de la divulgación se
administra es de aproximadamente 7 días. En algunas modalidades, el primer periodo en
donde un compuesto de la divulgación se administra es de aproximadamente 10 días. En
algunas modalidades, el primer periodo en donde un compuesto de la divulgación se
administra es de aproximadamente 14 días. En algunas modalidades, el primer periodo en
20 donde un compuesto de la divulgación se administra es de aproximadamente 21 días. En
algunas modalidades, el primer periodo en donde un compuesto de la divulgación se
administra es de aproximadamente 28 días.

En algunas modalidades, el segundo periodo en donde un compuesto de la divulgación
no se administra (es decir, una pausa entre periodos de tratamiento) es de al menos
25 aproximadamente 1 día, al menos aproximadamente 2 días, al menos aproximadamente 3
días, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos
aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 8
días, al menos aproximadamente 9 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos
aproximadamente 11 días, al menos aproximadamente 12 días, al menos aproximadamente
30 13 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 15 días, al menos
aproximadamente 16 días, al menos aproximadamente 17 días, al menos aproximadamente
18 días, al menos aproximadamente 19 días, al menos aproximadamente 20 días, al menos
aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 22 días, al menos aproximadamente
23 días, al menos aproximadamente 24 días, al menos aproximadamente 25 días, al menos

- aproximadamente 26 días, al menos aproximadamente 27 días, al menos aproximadamente 28 días, al menos aproximadamente 29 días, o al menos aproximadamente 30 días. En algunas modalidades, el segundo periodo en donde un compuesto de la divulgación no se administra (es decir, una pausa entre periodos de tratamiento) es de aproximadamente 1 día,
- 5** aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días,
- 10** aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 22 días, aproximadamente 23 días, aproximadamente 24 días, aproximadamente 25 días, aproximadamente 26 días, aproximadamente 27 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 29 días, o aproximadamente 30 días. En algunas modalidades, el segundo
- 15** periodo en donde un compuesto de la divulgación no se administra (es decir, una pausa entre periodos de tratamiento) es de aproximadamente 1 día. En algunas modalidades, el segundo periodo en donde un compuesto de la divulgación no se administra (es decir, una pausa entre periodos de tratamiento) es de aproximadamente 5 días. En algunas modalidades, el segundo periodo en donde un compuesto de la divulgación no se administra (es decir, una pausa entre
- 20** periodos de tratamiento) es de aproximadamente 7 días. En algunas modalidades, el segundo periodo en donde un compuesto de la divulgación no se administra (es decir, una pausa entre periodos de tratamiento) es de aproximadamente 11 días. En algunas modalidades, el segundo periodo en donde un compuesto de la divulgación no se administra (es decir, una pausa entre periodos de tratamiento) es de aproximadamente 14 días. En algunas
- 25** modalidades, el segundo periodo en donde un compuesto de la divulgación no se administra (es decir, una pausa entre periodos de tratamiento) es de aproximadamente 21 días. En algunas modalidades, el segundo periodo en donde un compuesto de la divulgación no se administra (es decir, una pausa entre periodos de tratamiento) es de aproximadamente 25 días.
- 30** En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento comprende un primer periodo en el que se administra un compuesto de la divulgación y un segundo periodo en donde no se administra el compuesto. En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento puede ser de al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 4 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 6 días, al menos aproximadamente 7

días, al menos aproximadamente 8 días, al menos aproximadamente 9 días, al menos aproximadamente 10 días, al menos aproximadamente 11 días, al menos aproximadamente 12 días, al menos aproximadamente 13 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 15 días, al menos aproximadamente 16 días, al menos aproximadamente

5 17 días, al menos aproximadamente 18 días, al menos aproximadamente 19 días, al menos aproximadamente 20 días, al menos aproximadamente 21 días, al menos aproximadamente 22 días, al menos aproximadamente 23 días, al menos aproximadamente 24 días, al menos aproximadamente 25 días, al menos aproximadamente 26 días, al menos aproximadamente 27 días, al menos aproximadamente 28 días, al menos aproximadamente 29 días, al menos

10 aproximadamente 30 días, al menos aproximadamente 31 días, al menos aproximadamente 32 días, al menos aproximadamente 33 días, al menos aproximadamente 34 días, al menos aproximadamente 35 días, al menos aproximadamente 36 días, al menos aproximadamente 37 días, al menos aproximadamente 38 días, al menos aproximadamente 39 días, al menos aproximadamente 40 días, al menos aproximadamente 41 días, al menos aproximadamente

15 42 días, al menos aproximadamente 43 días, al menos aproximadamente 44 días, al menos aproximadamente 45 días, al menos aproximadamente 46 días, al menos aproximadamente 47 días, al menos aproximadamente 48 días, al menos aproximadamente 49 días, o al menos aproximadamente 50 días. En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento puede ser de

20 aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 15 días, aproximadamente 16 días, aproximadamente 17 días, aproximadamente 18 días, aproximadamente 19 días, aproximadamente 20 días,

25 aproximadamente 21 días, aproximadamente 22 días, aproximadamente 23 días, aproximadamente 24 días, aproximadamente 25 días, aproximadamente 26 días, aproximadamente 27 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 29 días, aproximadamente 30 días, aproximadamente 31 días, aproximadamente 32 días, aproximadamente 33 días, aproximadamente 34 días, aproximadamente 35 días,

30 aproximadamente 36 días, aproximadamente 37 días, aproximadamente 38 días, aproximadamente 39 días, aproximadamente 40 días, aproximadamente 41 días, aproximadamente 42 días, aproximadamente 43 días, aproximadamente 44 días, aproximadamente 45 días, aproximadamente 46 días, aproximadamente 47 días, aproximadamente 48 días, aproximadamente 49 días, o aproximadamente 50 días. En

35 algunas modalidades, un ciclo de tratamiento puede ser de aproximadamente 14 días, o 2

semanas. En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento puede ser de aproximadamente 21 días, o 3 semanas. En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento puede ser de aproximadamente 28 días, o 4 semanas.

- En algunas modalidades, un ciclo de régimen de dosificación se puede administrar por
- 5** más de un ciclo. En algunas modalidades, un régimen de dosificación de la divulgación se puede administrar por al menos 1, al menos 2, al menos 3, al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23, al menos 24, al menos 25, al menos 26, al menos 27, al menos 28,
- 10** al menos 29, al menos 30, o más ciclos. En algunas modalidades, un régimen de dosificación de la divulgación se puede administrar por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, o más ciclos. En algunas modalidades, un régimen de dosificación de la divulgación se puede administrar por 1 ciclo. En algunas modalidades, un régimen de dosificación de la divulgación se puede administrar por 3 ciclos.
- 15** En algunas modalidades, un régimen de dosificación de la divulgación se puede administrar por 5 ciclos. En algunas modalidades, un régimen de dosificación de la divulgación se puede administrar por 8 ciclos. En algunas modalidades, un régimen de dosificación de la divulgación se puede administrar por 10 ciclos. En algunas modalidades, un régimen de dosificación de la divulgación se puede administrar por 12 ciclos. En algunas modalidades, un régimen de
- 20** dosificación de la divulgación se puede administrar por 15 ciclos.

- En algunas modalidades, un régimen de dosificación para un compuesto de la divulgación puede comprender una administración en los días 1-3 de un ciclo de 14 días. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para un compuesto de la divulgación puede comprender una administración en los días 1-3 de un ciclo de 28 días. En algunas
- 25** modalidades, un régimen de dosificación para un compuesto de la divulgación puede comprender una administración en los días 1-3 de un ciclo de 14 días, posteriormente en los días 1-3 de un ciclo de 28 días en adelante. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para un compuesto de la divulgación puede comprender aumentar la dosis en los días 1-3 de un ciclo de 14 días. En algunas modalidades, un régimen de dosificación para un
- 30** compuesto de la divulgación puede comprender aumentar la dosis en los días 1-3 de un ciclo de 28 días.

En algunas modalidades, un método de la divulgación puede comprender una pausa de los fármacos entre ciclos de tratamiento. En algunas modalidades, una pausa de los fármacos puede ser de al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, al menos aproximadamente 4 semanas, al menos aproximadamente 5 semanas, al menos aproximadamente 6 semanas, al menos aproximadamente 7 semanas, al menos aproximadamente 8 semanas, al menos aproximadamente 9 semanas, al menos aproximadamente 10 semanas, al menos aproximadamente 11 semanas, al menos aproximadamente 12 semanas, al menos aproximadamente 13 semanas, al menos aproximadamente 14 semanas, al menos aproximadamente 15 semanas, al menos aproximadamente 16 semanas, al menos aproximadamente 17 semanas, al menos aproximadamente 18 semanas, al menos aproximadamente 19 semanas, o al menos aproximadamente 20 semanas. En algunas modalidades, una pausa de los fármacos puede ser de aproximadamente 1 semana aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 13 semanas, aproximadamente 14 semanas, aproximadamente 15 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 17 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 19 semanas, o aproximadamente 20 semanas.

En algunas modalidades, la administración es una vez al día. En algunas modalidades, la administración es dos veces al día. En algunas modalidades, la administración es tres veces al día. En algunas modalidades, la administración es cuatro veces al día. En algunas modalidades, la administración ocurre en la mañana. En algunas modalidades, la administración ocurre en la tarde. En algunas modalidades, la administración ocurre en la noche. En algunas modalidades, la administración ocurre en la mañana y en la tarde. En algunas modalidades, la administración ocurre en la mañana y en la noche. En algunas modalidades, la administración ocurre en la tarde y en la noche.

En algunas modalidades, el sujeto está en ayunas en la mañana cuando se le administra un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, el sujeto está alimentado en la tarde cuando se le administra un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, el sujeto está alimentado en la noche cuando se le administra un compuesto de la divulgación. En algunas modalidades, la administración ocurre en la mañana y en la tarde, en donde el

sujeto está en ayunas en la mañana y alimentado en la tarde. En algunas modalidades, la administración ocurre en la mañana y en la tarde, en donde el sujeto está en ayunas en la mañana y alimentado en la tarde. En algunas modalidades, la administración ocurre en la tarde y en la noche, en donde el sujeto está alimentado en la tarde y alimentado en la noche.

- 5 Los ejemplos no limitantes de un programa de dosificación para la administración de un compuesto descrito en la presente incluyen una vez al día (QD, por sus siglas en inglés), dos veces al día (BID, por sus siglas en inglés), tres veces al día (TID, por sus siglas en inglés), cuatro veces al día (QID, por sus siglas en inglés), una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, una vez al mes, dos veces al mes y una vez cada dos meses.

10

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: *Estudio clínico para evaluar una composición farmacéutica oral e intravenosa divulgada en la presente para tratar una enfermedad en un sujeto.*

Se realizó un estudio de fase 2, abierto y de un único brazo. El estudio se diseñó para valorar la eficacia y seguridad de Rigosertib en pacientes con epidermólisis bullosa distrófica

15 recesiva (RDEB) asociada a carcinoma de células escamosas (SCC) localmente avanzado/metastásico.

20

Además de la valoración de la seguridad y la tolerabilidad, la eficacia se midió por la tasa de respuesta global valorada por RECIST. Los pacientes fueron tratados hasta que se cumplieron los criterios de progresión RECIST (es decir, aumento del 20 % del diámetro del tumor o aparición de nuevas lesiones malignas) por 12 meses consecutivos o hasta una toxicidad o intolerancia inaceptable, o hasta la remisión.

Diseño del estudio: El Rigosertib se administró en dos formulaciones diferentes: cápsulas orales y solución para perfusión intravenosa. El Rigosertib se proporcionó en cápsulas de 280 mg y en solución líquida.

25

El estudio tenía dos criterios de valoración primarios. El primero fue determinar la actividad antitumoral de Rigosertib en pacientes de RDEB con SCC avanzado en los que

había fracasado el tratamiento estándar previo a través de la tasa de respuesta global (ORR, por sus siglas en inglés), definida como la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (CR, por sus siglas en inglés) o una respuesta parcial (PR, por sus siglas en inglés). El segundo criterio de valoración primario era evaluar la seguridad y tolerabilidad de Rigosertib en la población. Los criterios de valoración secundarios del estudio incluían la calidad de vida y un análisis de biomarcadores realizado en tejido de archivo de todos los pacientes. Se administraron dosis a los pacientes por un máximo de un año, y se prevé que la duración del ensayo sea de aproximadamente dos años y medio.

Dosis oral: A los sujetos del estudio se les administró Rigosertib oral de forma continuada por un total de 3 semanas, cada ciclo de cuatro semanas (tres semanas con fármaco, una semana sin él). Los sujetos del estudio recibieron 560 mg de Rigosertib oral (es decir, 2 cápsulas de 280 mg) en la mañana y 560 mg de Rigosertib oral (es decir, 2 cápsulas de 280 mg) en la tarde, un total de 1120 mg/día.

Dosis intravenosa: Para la infusión IV continua como Rigosertib, se formuló un concentrado de sal de sodio, 75 mg/mL, que contiene 75 mg de sal de sodio de Rigosertib por mL (equivalente a 75 mg de Rigosertib de sodio por mL) como una solución estéril en polietilenglicol 400 (PEG 400) que contiene una pequeña cantidad de hidróxido de sodio para ajustar el pH. La sal de sodio de Rigosertib a 75 mg/mL se envasó en viales de vidrio de un único uso con tapones de caucho revestidos de teflón que contenían 24 mL de medicamento (1800 mg). Justo antes de la dosis, el concentrado de Rigosertib (es decir, 1 vial de vidrio, 24 mL) se diluyó hasta un volumen final de 500 mL en cloruro de sodio al 0,9 % para inyección.

Valoraciones de eficacia: La tasa de respuesta global (ORR) se definió como la proporción de pacientes que alcanzaron una CR o una PR. Las respuestas de remisión completa (CR), remisión parcial (PR), mRC, SD, fracaso y PD (por sus siglas en inglés, respectivamente) se determinaron por los criterios RECIST. Se resumieron el número y el porcentaje de pacientes con CR, PR, mRC, SD, fracaso o PD.

Respuesta según los criterios RECIST: Las valoraciones de la eficacia incluyeron una valoración inicial del tumor en la semana 12 ($\pm$ 3 días) tras la primera dosis. Se realizaron nuevas valoraciones tumorales cada 12 semanas ($\pm$ 3 días). Las evaluaciones del estudio se realizaron de acuerdo con los criterios RECIST 1.1. Se usaron CT (por sus siglas en inglés)

de alta resolución con contraste oral o intravenoso o MRI (por sus siglas en inglés) con contraste como modalidades de imagen para valorar la respuesta radiográfica del tumor. Las valoraciones iniciales/de examinación se realizaron en las 4 semanas siguientes a la primera dosis del fármaco en estudio. Se usó la MIR cerebral como método de imagenología para evaluar la metástasis en el SNC, y se requirió una valoración durante la examinación/línea basal y al final de la terapia o según indicación clínica.

Lesiones objetivo: Cuando más de una lesión medible estaba presente en la línea basal, todas las lesiones hasta un máximo de 5 lesiones en total (y un máximo de dos lesiones por sitio), representativas de todos los sitios involucrados, se investigaron como lesiones objetivo y se registran y miden en la línea basal. Las lesiones objetivo se seleccionaron basadas en su tamaño (lesiones de mayor diámetro) y fueron representativas de todas las áreas involucradas. Se calculó una suma de los diámetros (el más largo para las lesiones no ganglionares, el eje corto para las lesiones ganglionares) de todas las lesiones objetivo y se comunicó como suma de diámetros de referencia. Si se incluían los ganglios linfáticos en la suma, solamente se sumaba el eje corto. Los diámetros sumatorios basales se usaron como referencia para caracterizar cualquier regresión tumoral objetiva en la dimensión medible de la enfermedad.

Calidad de vida: La calidad de vida se midió por el cuestionario QOLEB (por sus siglas en inglés), que se administró al inicio y cada semana a partir de entonces. Los resultados iniciales y los cambios respecto a los iniciales se resumieron por visita usando estadísticas descriptivas para esta medida global.

Resultados: Un examen clínico y estudios de imagenología mostraron la resolución completa de dos de tres lesiones diana de células escamosas y una reducción de la tercera lesión diana tras el tratamiento de un paciente con RDEB con el Rigosertib intravenoso. Dos lesiones objetivo en la mano izquierda desaparecieron por completo visualmente y por resonancia magnética. Una tercera lesión objetivo en el codo derecho aparentemente disminuyó pero no desapareció. Estos datos se obtuvieron a partir de una resonancia magnética y una visita a la clínica a las 12 semanas.

EJEMPLO 2: *Rigosertib para el SCC localmente avanzado/metastásico asociado a EB*

La RDEB es una genodermatosis grave causada por mutaciones en COL7A1 y caracterizada por la formación generalizada de ampollas en la piel y el involucrado de las membranas mucosas. Los carcinomas de células escamosas (SCC) agresivos y metastásicos que surgen típicamente en áreas de heridas e inflamación cutáneas crónicas son la principal causa de muerte en esta cohorte. Estos SCC muestran tasas de respuesta limitadas, en su mayoría de corta duración, a la quimioterapia y radioterapia convencionales y a la terapia dirigida con anticuerpos contra el factor de crecimiento epidérmico (cetuximab, panitumumab) e inhibidores de la tirosina cinasa (gefitinib, erlotinib). Los modelos preclínicos (1) demostraron que los queratinocitos de SCC de RDEB son específicamente sensibles a la reducción de PLK1 por tratamiento con ARNip en comparación con los queratinocitos de RDEB primarios normales y (2) además identificaron el inhibidor de PI3K/PLK1 Rigosertib como el que tiene la mejor especificidad al demostrar la mayor ventana terapéutica que separa las células tumorales de las normales.

Los pacientes elegibles presentaban SCC localmente avanzados/metastásicos, confirmados histológicamente, en los que había fracasado el tratamiento estándar previo, incluidos los inhibidores de puntos de control inmunitarios. El régimen de tratamiento consistió en infusiones CIV (por sus siglas en inglés) de 72 h de 1800 mg/24 h inicialmente en los días 1-3 de un ciclo de dos semanas por 8 ciclos, y posteriormente en los días 1-3 de un ciclo de 4 semanas por 9 ciclos. Los pacientes fueron tratados como se describe en el EJEMPLO 1.

El paciente fue un paciente de 24 años con RDEB y múltiples SCC cutáneos no resecables, histológicamente confirmados. La enfermedad siguió progresando bajo tratamiento previo con cemiplimab. La aplicación de Rigosertib llevó a una remisión clínica e histológica sostenida de todas las lesiones objetivo sin signos de enfermedad metastásica, según la valoración realizada tras la finalización del ensayo (17 ciclos de tratamiento).

La seguridad y tolerabilidad de Rigosertib fueron favorables. Los efectos adversos observados incluyeron cistitis irritativa de grado II CTCAE (por sus siglas en inglés), alopecia, episodio recurrente de bacteriemia con predominio de *S. aureus* y *P. aeruginosa* (muy probablemente debido a heridas crónicas en la piel y catéteres permanentes para infusiones de Rigosertib vía CIV, aunque sin compromiso cardiovascular-sistémico), náuseas, aumento del dolor lesional y amenorrea. Todos los efectos secundarios se esperaban basados en los datos de seguridad de otros ensayos no EB y eran característicos de los enfoques de

tratamiento citotóxico. El estudio inicial de un único paciente indicó una actividad antitumoral y un perfil de seguridad aceptable de Rigosertib en el contexto de un SCC asociado a EB con pronóstico usualmente fatal.

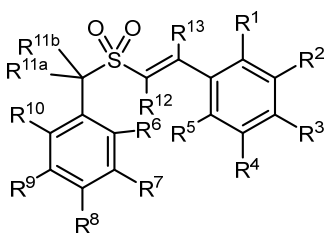
La **FIGURA 3** muestra imágenes de fotografía clínica de lesiones objetivo en la mano izquierda (paneles **3A**, **3C**, **3E**, **3G** y **3I**) y el codo derecho (paneles **3B**, **3D**, **3F**, **3H** y **3J**) en V1 (día 1), V13 (días 85-95), V25 (días 169-175), V41 (días 281-283) y V52 (días 358-364). En V25, se realizó una biopsia de ambas lesiones sin signos histológicos de malignidad. En V41, se observó una herida en el codo derecho. La herida mostró un curso típico de EB con cicatrización completa en varias semanas.

10

MODALIDADES

Las siguientes modalidades no limitantes proporcionan ejemplos ilustrativos de la invención, pero no limitan el alcance de la misma.

Modalidad 1. Un método para tratar una condición en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula:



o una sal o zwitterión farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

a. cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11a} , R^{11b} , R^{12} y R^{13} es independientemente alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, $C(O)R^x$, $C(O)OR^x$, $C(O)NR^xR^y$, OR^x , SR^x , NR^xR^y , $NR^xC(O)R^y$, $OC(O)R^x$, o $SiR^xR^yR^z$, cada uno

de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno o halógeno; y

b. cada R^x , R^y y R^z es independientemente alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno o halógeno,

5 c. en donde la condición es epidermólisis bullosa distrófica recesiva, y

d. en donde, en un plazo aproximado de 12 semanas después de la administración, se resuelve una lesión en un área de la piel asociada a la epidermólisis bullosa distrófica recesiva, como se determina por imágenes de resonancia magnética del área de la piel.

10 Modalidad 2. El método de la modalidad 1, en donde en un plazo de aproximadamente 8 semanas después de la administración, la lesión en la área de la piel asociada a la epidermólisis bullosa distrófica recesiva se resuelve como se determina por imágenes de resonancia magnética del área de la piel.

15 Modalidad 3. El método de la modalidad 1, en donde dentro de aproximadamente 4 semanas de tratamiento, la lesión en el área de la piel asociada con epidermólisis bullosa distrófica recesiva se resuelve como se determina por imágenes de resonancia magnética del área de la piel.

20 Modalidad 4. El método de la modalidad 1, en donde dentro de aproximadamente 2 semanas de tratamiento, la lesión en el área de la piel asociada con epidermólisis bullosa distrófica recesiva se resuelve como se determina por imágenes de resonancia magnética del área de la piel.

Modalidad 5. El método de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde la epidermólisis bullosa distrófica recesiva está asociada a un carcinoma de células escamosas.

25 Modalidad 6. El método de cualquiera de las modalidades 1-5, en donde la lesión es el carcinoma de células escamosas.

Modalidad 7. El método de cualquiera de las modalidades 1-6, en donde el sujeto es refractario a un tratamiento estándar para la epidermólisis bullosa distrófica recesiva.

Modalidad 8. El método de cualquiera de las modalidades 1-7, en donde el sujeto es refractario a un tratamiento estándar para un carcinoma de células escamosas.

5 Modalidad 9. El método de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde la administración es oral.

Modalidad 10. El método de cualquiera de las modalidades 1-9, en donde el compuesto está formulado como una cápsula.

10 Modalidad 11. El método de cualquiera de las modalidades 1-10, en donde el compuesto está formulado como una cápsula de gelatina blanda.

Modalidad 12. El método de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde la administración es intravenosa.

Modalidad 13. El método de la modalidad 1 o 12, en donde la administración es una infusión intravenosa de 72 horas.

15 Modalidad 14. El método de cualquiera de las modalidades 1-8, en donde la administración es intratumoral.

Modalidad 15. El método de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde la administración se realiza en cada uno de los días 1, 2 y 3 de un ciclo de dos semanas.

20 Modalidad 16. El método de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde la administración se realiza en cada uno de los días 1, 2 y 3 de un ciclo de dos semanas por 8 ciclos, y posteriormente en cada uno de los días 1, 2 y 3 de un ciclo de 4 semanas.

Modalidad 17. El método de cualquiera de las modalidades 1-14, en donde la administración se realiza en un ciclo de cuatro semanas de administración diaria por tres

semanas seguido de una semana sin administraciones.

Modalidad 18. El método de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde cada R^1 , R^3 y R^5 es independientemente OR^x .

5 Modalidad 19. El método de la modalidad 18, en donde cada R^x es independientemente alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido.

Modalidad 20. El método de la modalidad 18, en donde cada R^x es independientemente alquilo de C_{1-6} sustituido o no sustituido.

10 Modalidad 21. El método de la modalidad 20, en donde cada R^x es independientemente alquilo de C_1 sustituido con hidroxilo, sulfhidrilo, halógeno, un grupo amino, un grupo nitro, ciano, un grupo sulfóxido, un grupo sulfona, un grupo sulfonamida, un grupo carboxilo, un ácido carboxílico, un grupo carboxialdehído, alcoxilo, arilo, un grupo heterociclilo, un grupo acilo, una amida o un éster.

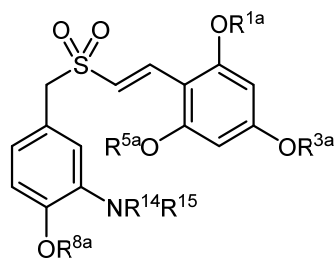
15 Modalidad 22. El método de la modalidad 18, en donde cada R^x es independientemente metilo.

Modalidad 23. El método de cualquiera de las modalidades 1-22, en donde cada R^2 , R^4 , R^6 , R^9 y R^{10} es independientemente hidrógeno.

Modalidad 24. El método de cualquiera de las modalidades 1-23, en donde cada R^{11a} y R^{11b} es independientemente hidrógeno.

20 Modalidad 25. El método de cualquiera de las modalidades 1-24, en donde cada R^{12} y R^{13} es independientemente hidrógeno.

Modalidad 26. El método de cualquiera de las modalidades 1-25, en donde el compuesto tiene la fórmula:



en donde:

- cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente un alquilo de C_{1-8} sustituido o no sustituido; y

- 5** - cada R^{14} y R^{15} es independientemente alquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido o no sustituido; o hidrógeno.

Modalidad 27. El método de la modalidad 26, en donde cada R^{1a} , R^{3a} , R^{5a} y R^{8a} es independientemente metilo.

- 10** Modalidad 28. El método de la modalidad 26, en donde R^{14} es hidrógeno.

Modalidad 29. El método de la modalidad 26, en donde R^{15} es alquilo de C_1 sustituido con hidroxilo, sulfhidrilo, halógeno, un grupo amino, un grupo nitro, ciano, un grupo sulfóxido, un grupo sulfona, un grupo sulfonamida, un grupo carboxilo, un ácido carboxílico, un grupo carboxialdehído, alcoxilo, arilo, un grupo heterociclilo, un grupo acilo, una amida o un éster.

- 15** Modalidad 30. El método de la modalidad 26, en donde R^{15} es CH_2COOH .

Modalidad 31. El método de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde el compuesto es ácido (*E*)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirilsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acético, o una sal o zwitterión farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 32. El método de cualquiera de las modalidades 1-17, en donde el

compuesto es (E)-2-(5-((2,4,6-trimetoxiestirolsulfonil)metil)-2-metoxifenilamino)acetato de sodio.

Modalidad 33. El método de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 280 mg a aproximadamente 2400 mg.

5 Modalidad 34. El método de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 280 mg.

Modalidad 35. El método de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 560 mg.

10 Modalidad 36. El método de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 840 mg.

Modalidad 37. El método de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 1120 mg.

Modalidad 38. El método de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 1800 mg.

15 Modalidad 39. El método de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 2100 mg.

Modalidad 40. El método de cualquiera de las modalidades 1-32, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 2400 mg.

20 Modalidad 41. El método de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde la administración es una vez al día.

Modalidad 42. El método de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde la administración es dos veces al día.

Modalidad 43. El método de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde la administración es tres veces al día.

5 Modalidad 44. El método de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde la administración es oral en un ciclo de cuatro semanas de: i) tres semanas de aproximadamente 560 mg en la mañana y 560 mg en la noche; ii) una semana sin administración.

Modalidad 45. El método de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde la administración ocurre en la mañana y en la tarde, en donde el sujeto está en ayunas en la mañana y en ayunas en la tarde.

10 Modalidad 46. El método de cualquiera de las modalidades 1-8, 12-45, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 1.800 mg, y el compuesto se diluye en solución salina al 0,9 %.

Modalidad 47. El método de una cualquiera de las modalidades 1-46, comprende además ensayar al sujeto para un biomarcador de una ruta PI3K antes de la administración.

15 Modalidad 48. El método de una cualquiera de las modalidades 1-47, comprende además probar al sujeto para un biomarcador de una ruta Akt antes de la administración.

Modalidad 49. El método de una cualquiera de las modalidades 1-48, comprende además probar al sujeto para un biomarcador de una ruta PLK1 antes de la administración.

Modalidad 50. El método de cualquiera de las modalidades 1-49, en donde el sujeto tiene una obstrucción esofágica.