

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 877 712**

(51) Int. Cl.:

**A01N 43/42** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/353** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.02.2016 PCT/US2016/016008**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16126618**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.02.2016 E 16747066 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.05.2021 EP 3253208**

---

(54) Título: **Terapias combinadas para su uso en el tratamiento del cáncer de mama**

(30) Prioridad:

**02.02.2015 US 201562111030 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.11.2021**

(73) Titular/es:

**MEI PHARMA, INC. (50.0%)  
11455 El Camino Real, Suite 250  
San Diego, CA 92130, US y  
THE SPANISH NATIONAL CANCER RESEARCH  
CENTRE (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**GOLD, DANIEL P. y  
QUINTELÀ-FANDINO, MIGUEL**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

### Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

**ES 2 877 712 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Terapias combinadas para su uso en el tratamiento del cáncer de mama

**5 Antecedentes**

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo.

10 El documento WO 2012/061409 A1 (Marshall Edwards Inc.; 10 de mayo de 2012) describe composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un isoflavonoide, para su uso en el tratamiento del cáncer, la sensibilización de las células cancerosas y la inducción de la apoptosis en las células cancerosas.

15 El documento CA 2641541 A1 (Novogen Res Pty Ltd; 22 de abril de 2010) describe métodos para inducir o promover la apoptosis independiente de caspasas en una célula e inhibir la actividad de mTOR mediante la exposición de la célula a un derivado de isoflavonoide. Los métodos descritos pueden usarse en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas al crecimiento o la proliferación celular aberrante o no deseada.

20 El documento US 2014/093498 A1 (Gschwind *et al.*; 03 de abril de 2014) describe combinaciones farmacéuticas que comprenden moléculas de unión duales a angiopoietina-2/DII4 y agentes anti-VEGF-R, para su uso en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer y enfermedades oculares.

25 Navarro *et al.*, Cell Reports, 21 de junio de 2016, Vol. 15, N.º 12, págs. 2705-2718, describe un estudio acerca de los aspectos mecanísticos de la resistencia tumoral a los agentes antiangiogénicos inhibidores de múltiples tirosinas cinasas (TKI).

30 El documento US 2012/251630 A1 (Alvero *et al.*; 04 de octubre de 2012) describe un método para reducir la incidencia de la recidiva del cáncer, inhibir la pérdida de remisión del cáncer o inducir la apoptosis en un cáncer. El método comprende administrar un isoflavonoide al individuo. El cáncer puede ser un cáncer epitelial, tal como cáncer de mama u ovario.

35 El documento US 6528041 B1 (Brown *et al.*; 04 de marzo de 2003) describe composiciones que comprenden derivados de flavonoides en combinación con un agente sinérgico, tal como un aminoácido, carbohidrato, carnitina, otro flavonoide, nucleósido y tocoferol, para su uso como agentes crioprotectores contra la alteración del metabolismo energético secundaria al estrés.

40 El documento US 2006/074126 A1 (Heaton *et al.*; 06 de abril de 2006) describe derivados de cromano para su uso como agentes terapéuticos, en particular, como agentes anticancerosos y quimioterapéuticos.

**Sumario de la invención**

40 La invención es un compuesto que es *d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol,

para su uso en un método de tratamiento del cáncer de mama,  
en donde el tratamiento comprende además la administración de un inhibidor glicolítico,  
45 en donde el inhibidor glicolítico es:  
nintedanib, dovitinib, regorafenib o bevacizumab.

En una realización, el inhibidor glicolítico es nintedanib.

50 En una realización, el inhibidor glicolítico es dovitinib.

En una realización, el inhibidor glicolítico es regorafenib.

En una realización, el inhibidor glicolítico es bevacizumab.

55 En una realización, el cáncer de mama es refractario, insensible o resistente a la quimioterapia y/o al trasplante de células madre haploidénticas.

En una realización, el cáncer de mama es insensible o resistente al inhibidor glicolítico.

60 En una realización, el compuesto y el inhibidor glicolítico se administran de manera de manera simultánea o secuencial.

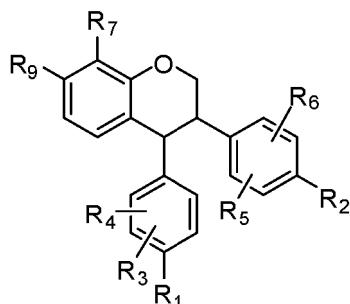
**Descripción**

65 En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento de enfermedades

y kits. En ciertas realizaciones del presente documento se proporciona una composición, en donde la composición comprende un inhibidor de la fosforilación oxidativa y un inhibidor glicolítico. En algunas realizaciones, la composición comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición comprende uno o más vehículos líquidos para proporcionar una formulación fisiológicamente aceptable para administración parenteral. Asimismo, en el presente documento se proporcionan terapias combinadas, que comprenden la administración de un inhibidor de la fosforilación oxidativa y un inhibidor glicolítico a un individuo que lo necesite. En algunas realizaciones, el inhibidor de la fosforilación oxidativa es un inhibidor de la oxigenasa mitocondrial. En algunas realizaciones, el inhibidor de la fosforilación oxidativa es un derivado de benzopirano. En algunas realizaciones, la terapia combinada comprende la administración de un derivado de benzopirano y un inhibidor glicolítico. En el presente documento también se describe un método para el tratamiento del cáncer, que comprende la administración de la composición a un individuo que necesite tratamiento para el cáncer.

En algunas realizaciones, el derivado de benzopirano es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



Fórmula (II)

en donde

20 R<sub>1</sub> es hidroxi, alcoxi, haloalquilo o halo;

R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo o alquilo;

R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y

R<sub>9</sub> es hidroxi o alcoxi.

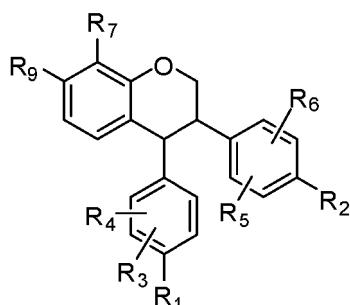
25

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la proliferación celular, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de:

30

(i) un inhibidor glicolítico; y

(ii) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (II)

35 en donde

R<sub>1</sub> es hidroxi, alcoxi, haloalquilo o halo;

R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo o alquilo;

40 R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y

R<sub>9</sub> es hidroxi o alcoxi.

En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi o alcoxi. En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es hidroxi. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo. En otras realizaciones, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>7</sub> es metilo o hidrógeno.

- 5 En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi o alcoxi; R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi o alquilo; R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y R<sub>9</sub> es hidroxi o alcoxi. En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi o alcoxi; R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno; R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y R<sub>9</sub> es hidroxi. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi o metoxi; R<sub>2</sub> es hidroxi o metoxi; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, metoxi, metilo; R<sub>7</sub> es metilo o hidrógeno; y R<sub>9</sub> es hidroxi o metoxi. En 10 algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi o metoxi; R<sub>2</sub> es hidroxi o metoxi; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno; R<sub>7</sub> es metilo o hidrógeno; y R<sub>9</sub> es hidroxi.

En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es un inhibidor de hexocinasa. En algunos casos, el inhibidor de hexocinasa es 2-desoxiglucosa, 2-fluorodesoxiglucosa o 3-bromopiruvato.

- 15 15 En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En algunos casos, el inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es bromofenoles de algas rojas.

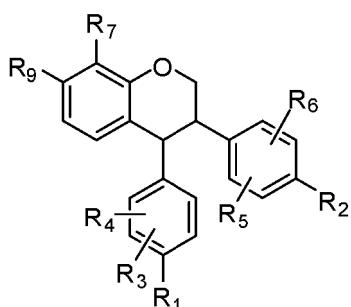
- 20 En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es un inhibidor de la angiogénesis. En algunos casos, el inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120), bevacizumab (Avastin), everolimus (Afinitor), temsirolimus (Torisel), lenalidomida (Revlimid), pazopanib (Votrient), ramucirumab (Cyramza), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent), talidomida (Thalomid), vandetanib (Caprelsa), cediranib (Recentin), axitinib (Inlyta), motesanib, vatalanib, dovitinib, brivanib, linifanib, tivozanib, lenvatinib, regorafenib (Stivarga), foretinib, telatinib, cabozantinib (Cometriq), nilotinib (Tasigna), tandutinib, imatinib (Gleevec), BMS-690514, quizartinib (AC220), orantinib, olaratumab, erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), afatinib (Gilotrif), lapatinib (Tykerb), varlitinib, AEE-788, trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbitux), panitumumab (Vectibix), nimotuzumab, pertuzumab (Omnitarg), ertumaxomab o zalutumumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120), bevacizumab (Avastin), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent), talidomida (Thalomid) o imatinib (Gleevec). En ciertas realizaciones, el 25 inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120).

- 30 30 En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno que se va a tratar es cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, cánceres de ovario, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, melanoma o una neoplasia maligna hematológica. En ciertas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer de mama. En ciertas 35 realizaciones, el cáncer es refractario, insensible o resistente a la quimioterapia y/o al trasplante de células madre haploidénticas. En algunas realizaciones, el cáncer es insensible o resistente al inhibidor glicolítico.

- 40 En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico y el compuesto de fórmula (II) se administran de manera simultánea o secuencial.

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de un cáncer quimiorresistente, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de:

- 45 (i) un inhibidor glicolítico; y  
(ii) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (II)

- 50 en donde

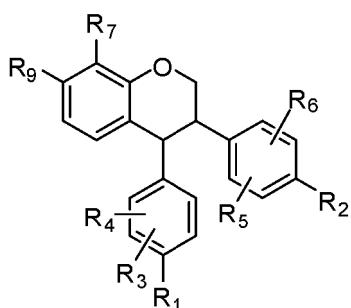
R<sub>1</sub> es hidroxi, alcoxi, haloalquilo o halo;

R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo o alquilo;

R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y  
R<sub>9</sub> es hidroxi o alcoxi.

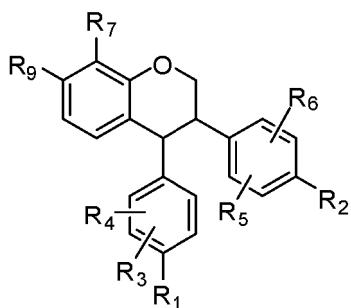
- 5 En algunas realizaciones, el cáncer quimiorresistente es cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, leucemia, linfoma, cánceres de ovario, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, tumores estromales gastrointestinales, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, melanoma o una neoplasia maligna hematológica. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente al inhibidor glicolítico. En ciertas realizaciones, el inhibidor glicolítico es nintedanib (BIBF 1120).
- 10 En el presente documento también se proporciona, en algunas realizaciones, un método de eliminación de células cancerosas en un ser humano, en donde las células cancerosas incluyen células cancerosas que crean ATP para obtener energía de manera anaerobia y células cancerosas que generan ATP de manera aerobia, comprendiendo el método administrar al sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de:
- 15 (i) un inhibidor glicolítico; y  
(ii) un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (II)

- 20 en donde
- R<sub>1</sub> es hidroxi, alcoxi, haloalquilo o halo;  
R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi;  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo o alquilo;
- 25 R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y  
R<sub>9</sub> es hidroxi o alcoxi.

- Algunas realizaciones descritas en el presente documento describen un kit que comprende uno o más envases rellenos de un inhibidor glicolítico y uno o más recipientes rellenos con un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (II)

- en donde
- 35 R<sub>1</sub> es hidroxi, alcoxi, haloalquilo o halo;  
R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi;  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo o alquilo;
- 40 R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y  
R<sub>9</sub> es hidroxi o alcoxi.

## Breve descripción de las figuras

La **figura 1** representa el crecimiento tumoral en un modelo de ratón de cáncer de mama con tratamiento secuencial de nintedanib (BIBF) y el compuesto 5 (ME).

5 La **figura 2** representa la inhibición del crecimiento tumoral en un modelo de ratón de cáncer de mama después del tratamiento con vehículo, monoterapia con nintedanib (BIBF), monoterapia con compuesto 5 (ME) y politerapia con nintedanib (BIBF) y compuesto 5 (ME).

10 La **figura 3** representa el crecimiento tumoral en un modelo de ratón de cáncer de mama después del tratamiento con vehículo (VEH), monoterapia con dovitinib (Dovi), monoterapia con compuesto 5 (ME) y politerapia con dovitinib (Dovi) y compuesto 5 (ME).

15 La **figura 4** representa el crecimiento tumoral en un modelo de ratón de cáncer de mama después del tratamiento con vehículo (VEH), monoterapia con regorafenib (Rego), monoterapia con compuesto 5 (ME) y politerapia con regorafenib (Rego) y compuesto 5 (ME).

20 La **figura 5** representa la inhibición del crecimiento del cáncer de pulmón no microcítico en un modelo de xenoinjerto de ratón (PULM024) después del tratamiento con vehículo, monoterapia con nintedanib (BIBF), monoterapia con compuesto 5 (ME) y politerapia con nintedanib (BIBF) y compuesto 5 (ME).

25 La **figura 6** representa la inhibición del crecimiento del cáncer escamocelular de pulmón en un modelo de xenoinjerto de ratón (ECB1) después del tratamiento con vehículo (VEH), monoterapia con nintedanib (BIBF), monoterapia con compuesto 5 (ME) y politerapia con nintedanib (BIBF) y compuesto 5 (ME).

## 20 Descripción detallada

Existe una necesidad continua de desarrollar y proporcionar terapias eficaces para el tratamiento del cáncer. En el presente documento se describen composiciones combinadas y terapias combinadas para el tratamiento del cáncer. Las composiciones y terapias descritas en el presente documento comprenden un derivado de benzopirano (por ejemplo, derivados de diaril cromano sustituidos y super-benzopiranos, tales como Trilexium™ y Trx-1) e inhibidores glicolíticos. En el presente documento también se proporcionan métodos para inducir la apoptosis en una célula cancerosa, métodos para tratar el cáncer en individuos que necesitan terapia contra el cáncer y métodos para aumentar la sensibilidad de una célula cancerosa a un agente quimioterapéutico y/o radioterapia (o para sensibilizar a un individuo a una quimioterapia concreta).

### 30 Algunas definiciones

A menos que se indique otra cosa, la terminología usada en el presente documento debe proporcionar su significado normal como entiende un experto en la materia.

35 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un monorradical hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-ethyl-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, *terc*-amilio y hexilo y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, octilo y similares. Cada vez que aparece en el presente documento, un intervalo numérico tal como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>", significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" cuando no se designa ningún intervalo.

40 Las expresiones "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usan en el presente documento, se refieren a radicales hidrocarburo de cadena lineal o ramificada procedentes de un resto de hidrocarburo que contiene entre uno y tres, uno y seis, y uno y doce átomos de carbono, respectivamente, mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno. Los ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Los ejemplos de radicales alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo, neopentilo y n-hexilo.

45 55 El término "cycloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico, monocíclico o bicíclico saturado que contiene entre tres y veinte átomos de carbono mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno.

60 60 El término "cycloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" indica un grupo monovalente derivado de un compuesto de anillo carbocíclico, monocíclico o bicíclico saturado mediante la eliminación de un único átomo de hidrógeno. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

65 65 El grupo alquilo o el grupo cycloalquilo puede estar sustituido opcionalmente por uno o más de flúor, cloro, bromo, yodo, carboxilo, alcoxcarbonilo C<sub>1-4</sub>, alquilaminocarbonilo C<sub>1-4</sub>, di-(alquil C<sub>1-4</sub>)-aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, formiloxi, alquilcarboniloxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, cycloalquilo C<sub>3-6</sub> o fenilo.

- El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, solo o en combinación, se refiere a un radical de alquil éter, -O-alquilo, incluidos los grupos -O-alifático y -O-carbociclico, en donde los grupos alquilo, alifático y carbociclico pueden estar opcionalmente sustituidos, y en donde los términos alquilo, alifático y carbociclico son como se definen en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, 5 isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi y similares.
- Las expresiones "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se usan en el presente documento, se refieren al grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y al grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, como se ha definido anteriormente, unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de radicales alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 10 isopropoxi, n-butoxi, *terc*-butoxi, neopentoxi y n-hexoxi.
- El término "halo" y "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.
- 15 El término "haloalquilo" incluye "alquilo", en donde se han sustituido uno o más de dichos 1, 2, 3, 4 o 5 de los hidrógenos por un átomo de halo. El haloalquilo puede ser una unidad de "alquilo" de cadena lineal o de cadena ramificada. Los ejemplos no limitantes incluyen -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Cl, -CHCl<sub>2</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>Br, -CHBr<sub>2</sub> y -CBr<sub>3</sub>.
- 20 El término "fluoroalquilo" incluye "alquilo" en donde uno o más de dichos 1, 2, 3, 4 o 5 de los hidrógenos se han sustituido por flúor. El fluoroalquilo puede ser una unidad de "alquilo" de cadena lineal o de cadena ramificada. Los grupos fluoroalquilo preferidos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.
- 25 El término "aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en el presente documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente en la salud general del sujeto que se esté tratando.
- 30 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, incluido, pero sin limitación, a una sal, portador o diluyente, que no suprime la actividad o las propiedades biológicas del compuesto, y que sea relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.
- 35 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen con detalle sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). Las sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos descritos en el presente documento, o por separado haciendo reaccionar la función de 40 base libre con un ácido orgánico adecuado. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otras metodologías documentadas, tales como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables 45 incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopantanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodohidrato, 2-hidroxi- 50 etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos formados usando contraiones, tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.
- 55 Debe entenderse que una referencia a una sal incluye las formas de adición de disolventes o las formas cristalinas de las mismas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades tanto estequiométricas como no estequiométricas de un disolvente y a menudo se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Normalmente, los polimorfos tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores, tales como el disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de conservación pueden provocar que 60 predominie una sola forma cristalina.
- 65

El término "cyclodextrina", como se usa en el presente documento, se refiere a hidratos de carbono cíclicos que consisten en al menos seis a ocho moléculas de azúcar en una formación de anillo. La parte exterior del anillo contiene grupos solubles en agua; el centro del anillo es una cavidad relativamente no polar capaz de acomodar moléculas pequeñas.

- 5 Los términos "administrar", "administrando" "administración" y similares, como se usan en el presente documento, se refieren a los métodos que pueden usarse para posibilitar el suministro de compuestos o composiciones al sitio de acción biológica deseado. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluida intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intravascular o infusión), tópicas y 10 administración rectal. Los expertos en la materia estarán familiarizados con las técnicas de administración que pueden emplearse con los compuestos y los métodos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se administran por vía oral.
- 15 Los términos "coadministración" o similares, como se usan en el presente documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por una vía de administración igual o diferente o en momentos iguales o diferentes.
- 20 La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de aumento escalonado de la dosis.
- 25 La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, significa un producto que es el resultado de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye combinaciones tanto fijas como variables de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente 30 conjunto, se administran simultáneamente a un paciente en forma de una sola entidad o dosis. La expresión "combinación no fija" significa que los principios activos, por ejemplo, un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente conjunto, se administran a un paciente como entidades separadas, ya sea de manera simultánea, de manera concurrente o de manera secuencial sin límites de tiempo intermedios específicos, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos 35 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a las politerapias, por ejemplo, la administración de tres o más principios activos.
- 40 El término "paciente", "sujeto" o "individuo" se usa de manera indistinta. Como se usan en el presente documento, se refieren a individuos que padecen un trastorno, y similares, abarcan mamíferos y no mamíferos. Ninguno de los términos requiere que el individuo esté bajo el cuidado y/o la supervisión de un profesional médico. Los mamíferos son cualquier miembro de la clase mamífero, incluidos, pero sin limitación, los seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja, tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluidos roedores, tales como ratas, ratones y cobayas y similares. Los ejemplos de animales que no son 45 mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces y similares. En algunas realizaciones de los métodos y composiciones proporcionados en el presente documento, el individuo es un mamífero. En realizaciones preferidas, el individuo es un ser humano.
- 50 Las expresiones "tratar", "que trata" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluyen aliviar, mitigar o mejorar una enfermedad o afección o uno o más síntomas de la misma, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección producida por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección y se pretende incluir la profilaxis. Los términos incluyen además conseguir un beneficio terapéutico y/o un 55 beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Asimismo, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente de tal manera que se observe una mejora en el individuo, a pesar de que el individuo este todavía muy afectado por el trastorno subyacente. Para un beneficio profiláctico, las 60 composiciones se administran a un individuo en riesgo de desarrollar una enfermedad concreta o a un individuo que presenta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya realizado un diagnóstico de esta enfermedad.
- 65 Los términos "prevenir" o "prevención" se refieren a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un sujeto que puede estar dispuesto o predisposto a la enfermedad pero que no ha experimentado o mostrado todavía los síntomas de la enfermedad).

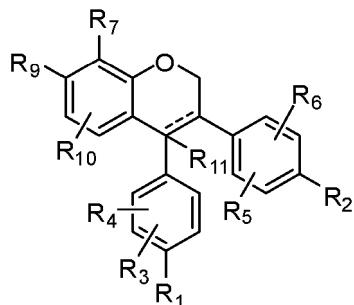
El término "portador", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

- 5 Una dosis de un inhibidor de la fosforilación oxidativa o un inhibidor glicolítico puede expresarse en términos absolutos o relativos. Por ejemplo, una dosis de un inhibidor de la fosforilación oxidativa o un inhibidor glicolítico puede expresarse como un número determinado de miligramos (mg) de un inhibidor de la fosforilación oxidativa o de un inhibidor glicolítico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, administrados a un paciente. En términos relativos, una dosis de un inhibidor de la fosforilación oxidativa o de un inhibidor glicolítico del presente documento puede expresarse como "mg/kg", que expresa el número de miligramos del inhibidor de la fosforilación oxidativa o del inhibidor glicolítico o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrados a un paciente por kg de peso corporal del paciente. La dosis también puede expresarse como mg/m<sup>2</sup>, lo que indica la masa de principio activo administrada por metro cuadrado del área superficial estimada del paciente.
- 10

15 **Compuestos derivados de benzopiranos**

En el presente documento también se describen derivados de benzopiranos. En algunas realizaciones, el derivado de benzopirano es un derivado de diaril cromano sustituido, super-benzopirano o una combinación de los mismos.

- 20 En algunas realizaciones, el derivado de benzopirano tiene la estructura de fórmula (I):



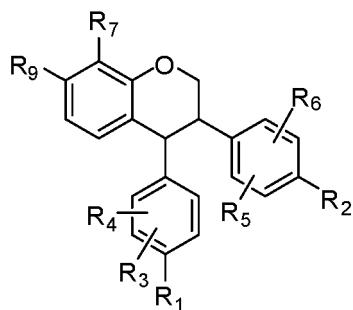
Fórmula (I)

en donde

- 25 R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidroxi, halo, NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, COOR<sub>12</sub>, COR<sub>13</sub>, (O)<sub>n</sub>alquíleno C<sub>1-4</sub> NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, cloro, bromo, yodo o NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;
- 30 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, halo, NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, COOR<sub>12</sub>, COR<sub>13</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, cloro, bromo, yodo o NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;
- 35 R<sub>7</sub> es hidrógeno, hidroxi, halo, NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, cloro, bromo, yodo o NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;
- el dibujo ---- y R<sub>2</sub> juntos representan un doble enlace o el dibujo --- representa un enlace simple y R<sub>11</sub> es hidrógeno, hidroxi, NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>, fluoroalquilo C<sub>1-3</sub>, halo o alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxi, cloro, bromo, yodo o NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;
- R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o trialquil sililo;
- 40 R<sub>13</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>;
- n representa 0 o 1; y
- R<sub>14</sub> y R<sub>15</sub> representan independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> o NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> cuando se toman juntos, representan un heteroaromático o heterocíclico de 5 o 6 miembros, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento también se describe un derivado de benzopirano que tiene la estructura de fórmula (II):

45



Fórmula (II)

R<sub>1</sub> es hidroxi, alcoxi, haloalquilo o halo;

R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi;

- 5 R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi, halo, haloalquilo o alquilo y  
R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y  
R<sub>9</sub> es hidroxi o alcoxi;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi o alcoxi. En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es metoxi. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es etoxi. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es propoxi. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es iso-propoxi. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es isobutoxi. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es sec-butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es *terc*-butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es pentiloxi. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es hexiloxi. En realizaciones adicionales o alternativas, R<sub>1</sub> es flúor. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es cloro. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es yodo. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es bromo. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es haloalquilo. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-6. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-3. En otras realizaciones, R<sub>1</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-2. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es monofluorometilo. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es difluorometilo. En realizaciones específicas, R<sub>1</sub> es trifluorometilo.

- 25 En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es hidroxi. En algunas realizaciones, R<sub>2</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales, R<sub>2</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales, R<sub>2</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es metoxi. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es etoxi. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es propoxi. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es iso-propoxi. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es iso-butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es sec-butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es *terc*-butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es pentiloxi. En realizaciones específicas, R<sub>2</sub> es hexiloxi.

- 30 En algunas realizaciones, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, alcoxi o alquilo. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo. En otras realizaciones, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno.

- 35 En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es metilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es etilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es propilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es iso-propilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es butilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es iso-butilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es sec-butilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es *terc*-butilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es pentilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es hexilo. En algunas realizaciones, R<sub>3</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales, R<sub>3</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es metoxi. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es etoxi. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es propoxi. En realizaciones adicionales o alternativas, R<sub>3</sub> es flúor. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es cloro. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es yodo. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es bromo. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es haloalquilo. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-6. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-3. En otras realizaciones, R<sub>3</sub> es haloalquilo C<sub>1</sub>-2. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es monofluorometilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es difluorometilo. En realizaciones específicas, R<sub>3</sub> es trifluorometilo.

- 45 En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es metilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es etilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es propilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es iso-propilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es butilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es iso-butilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es sec-butilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es *terc*-butilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es pentilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es hexilo. En algunas realizaciones, R<sub>4</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales, R<sub>4</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es metoxi. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es etoxi. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub>

es propoxi. En realizaciones adicionales o alternativas, R<sub>4</sub> es flúor. En otras realizaciones, R<sub>4</sub> es cloro. En otras realizaciones, R<sub>4</sub> es yodo. En otras realizaciones, R<sub>4</sub> es bromo. En otras realizaciones, R<sub>4</sub> es haloalquilo. En otras realizaciones, R<sub>4</sub> es haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En otras realizaciones, R<sub>4</sub> es haloalquilo C<sub>1-3</sub>. En otras realizaciones, R<sub>4</sub> es haloalquilo C<sub>1-2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es monofluorometilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es difluorometilo. En realizaciones específicas, R<sub>4</sub> es trifluorometilo.

• [About](#) • [Contact](#) • [Privacy Policy](#) • [Terms of Use](#)

En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es metilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es etilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es propilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es iso-propilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es butilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es iso-butilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es sec-butilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es terc-butilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es pentilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es hexilo. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales, R<sub>5</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales, R<sub>5</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es metoxi. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es etoxi. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es propoxi. En realizaciones adicionales o alternativas, R<sub>5</sub> es flúor. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es cloro. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es yodo. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es bromo. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es haloalquilo. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es haloalquilo C<sub>1-3</sub>. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> es haloalquilo C<sub>1-2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es monofluorometilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es difluorometilo. En realizaciones específicas, R<sub>5</sub> es trifluorometilo.

20

En algunas realizaciones,  $R_6$  es hidrógeno. En algunas realizaciones,  $R_6$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones,  $R_6$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En otras realizaciones,  $R_6$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas,  $R_6$  es metilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es etilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es propilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es iso-propilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es butilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es iso-butilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es sec-butilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es *terc*-butilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es pentilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es hexilo. En algunas realizaciones,  $R_6$  es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales,  $R_6$  es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales,  $R_6$  es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas,  $R_6$  es metoxi. En realizaciones específicas,  $R_6$  es etoxi. En realizaciones específicas,  $R_6$  es propoxi. En realizaciones adicionales o alternativas,  $R_6$  es flúor. En otras realizaciones,  $R_6$  es cloro. En otras realizaciones,  $R_6$  es yodo. En otras realizaciones,  $R_6$  es bromo. En otras realizaciones,  $R_6$  es haloalquilo. En otras realizaciones,  $R_6$  es haloalquilo C<sub>1-6</sub>. En otras realizaciones,  $R_6$  es haloalquilo C<sub>1-3</sub>. En otras realizaciones,  $R_6$  es haloalquilo C<sub>1-2</sub>. En realizaciones específicas,  $R_6$  es monofluorometilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es difluorometilo. En realizaciones específicas,  $R_6$  es trifluorometilo.

35 En algunas realizaciones, R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones, R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>7</sub> es metilo. En realizaciones específicas, R<sub>7</sub> es etilo. En realizaciones específicas, R<sub>7</sub> es propilo. En realizaciones específicas, R<sub>7</sub> es isopropilo. En realizaciones alternativas, R<sub>7</sub> es hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sub>7</sub> es metilo o hidrógeno.

40 En algunas realizaciones, R<sub>9</sub> es hidroxi. En algunas realizaciones, R<sub>9</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales, R<sub>9</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. En realizaciones alternativas o adicionales, R<sub>9</sub> es alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es metoxi. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es etoxi. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es propoxi. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es iso-propoxi. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es iso-butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es sec-butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es *terc*-butoxi. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es pentiloxi. En realizaciones específicas, R<sub>9</sub> es hexiloxi.

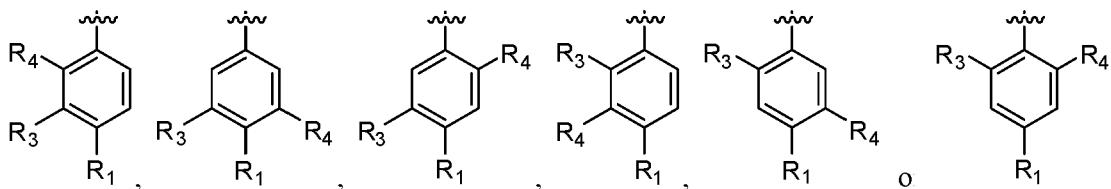
En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi o alcoxi; R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, alcoxi o alquilo; R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y R<sub>8</sub> es hidroxi o alcoxi.

50 En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi o alcoxi; R<sub>2</sub> es hidroxi o alcoxi; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno; R<sub>7</sub> es alquilo o hidrógeno; y R<sub>8</sub> es hidroxi.

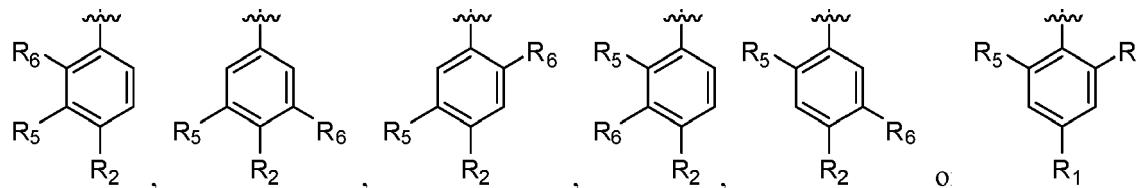
En algunas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidroxi o metoxi; R<sub>2</sub> es hidroxi o metoxi; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno, hidroxi, metoxi, metilo; R<sub>7</sub> es metilo o hidrógeno; y R<sub>8</sub> es hidroxi o metoxi.

En algunas realizaciones,  $R_1$  es hidroxi o metoxi;  $R_2$  es hidroxi o metoxi;  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  son independientemente hidrógeno;  $R_7$  es metilo o hidrógeno; y  $R_8$  es hidroxi.

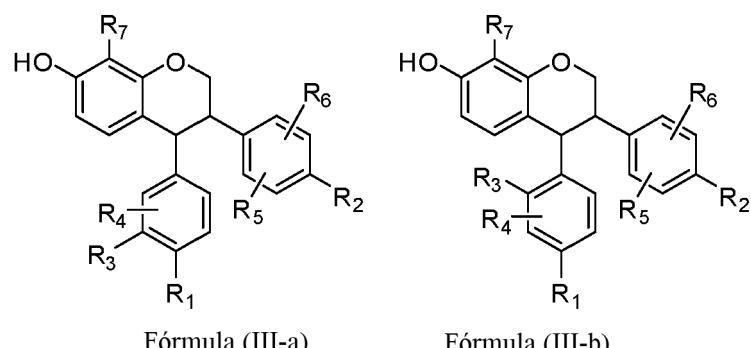
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula general (II) tienen los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> distribuidos como se muestra a continuación:



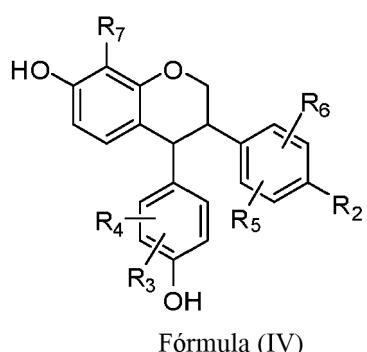
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula general (II) tienen los sustituyentes R<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> distribuidos como se muestra a continuación:



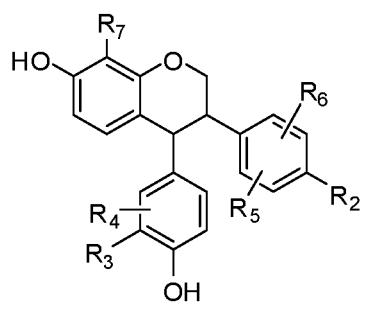
Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen un compuesto de fórmula (II) que tiene una estructura de fórmula (III-a) o (III-b):



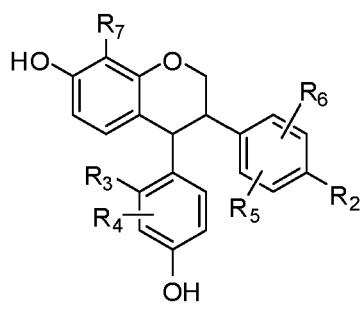
Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen un compuesto de fórmula (II) que tiene una estructura de fórmula (IV):



Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen un compuesto de fórmula (IV) que tiene una estructura de fórmula (IV-a) o (IV-b):



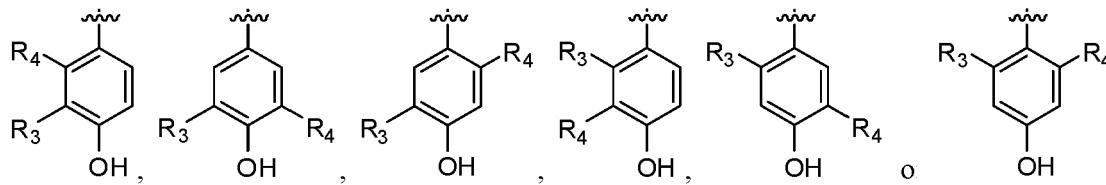
Fórmula (IV-a)



Fórmula (IV-b)

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula general (IV) tienen los sustituyentes R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> distribuidos como se muestra a continuación:

5



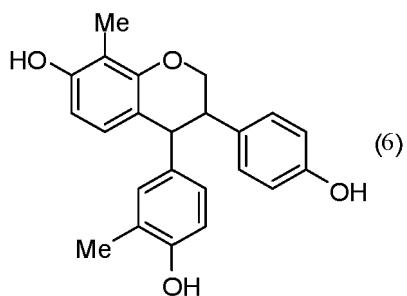
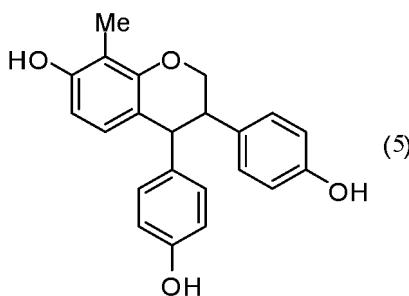
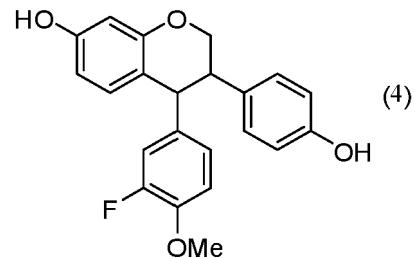
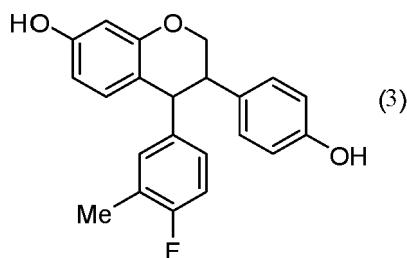
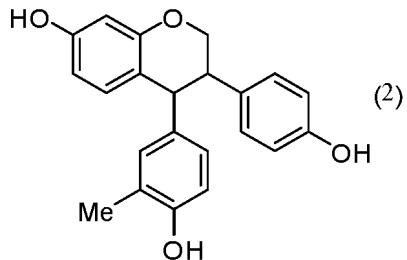
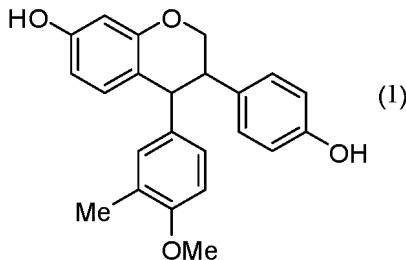
Para cualquiera y todas las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan entre un subconjunto de las alternativas enumeradas.

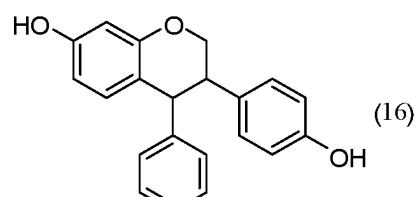
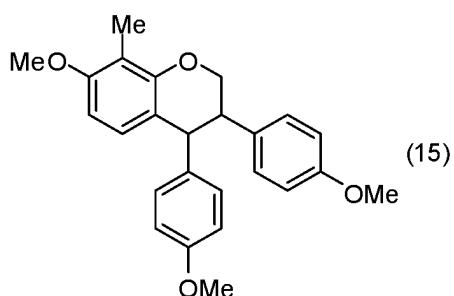
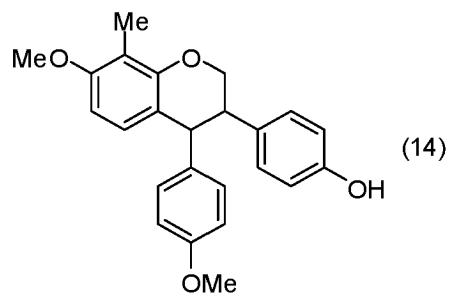
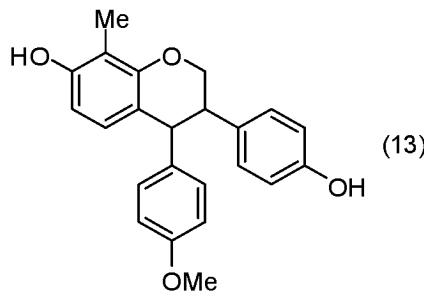
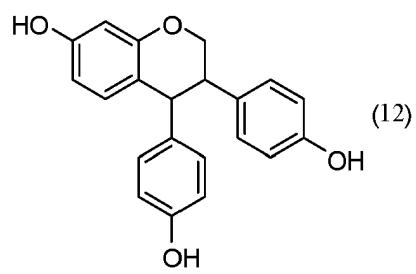
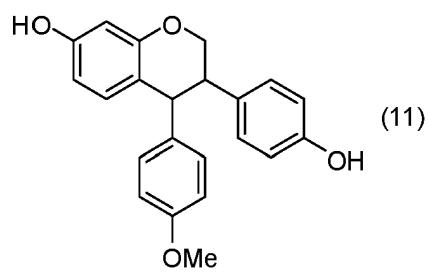
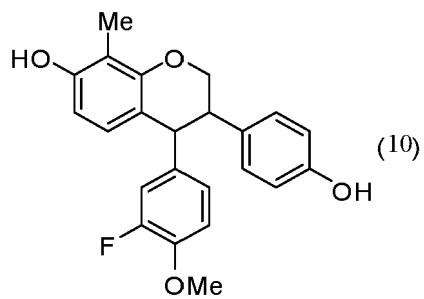
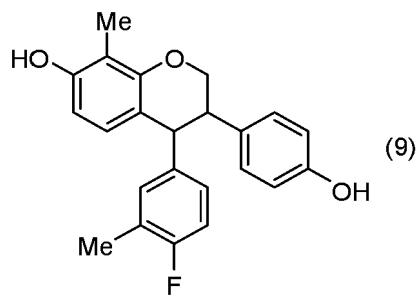
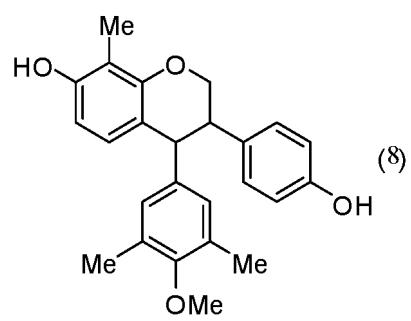
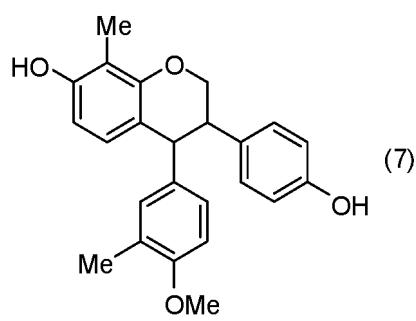
10

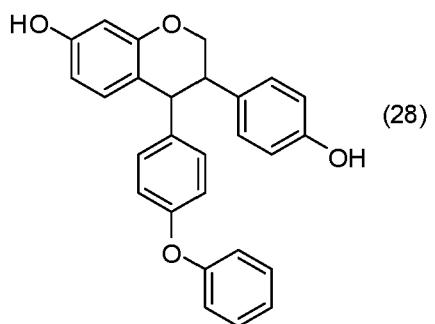
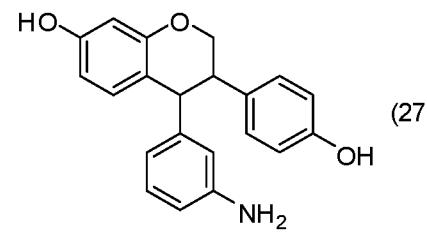
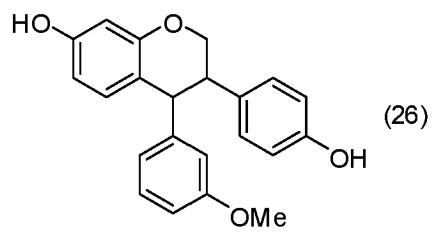
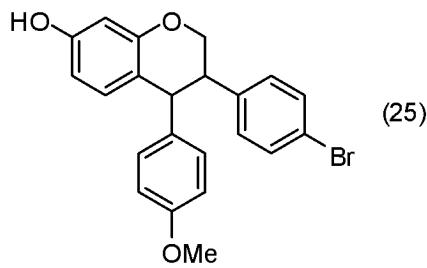
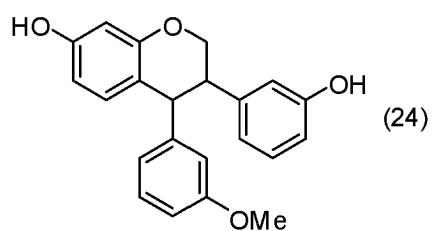
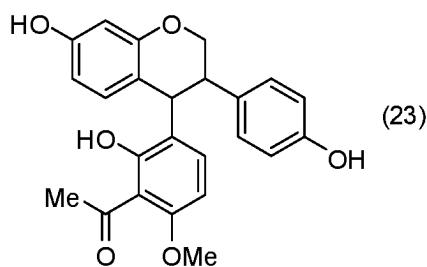
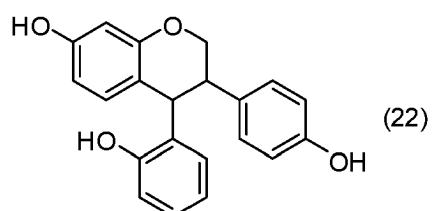
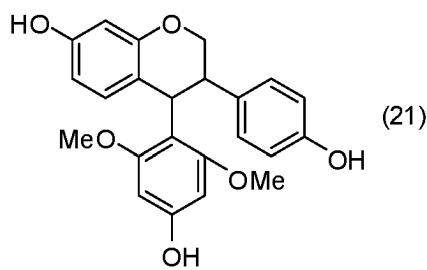
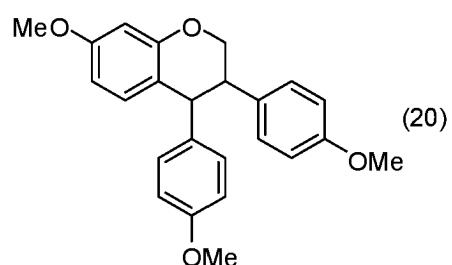
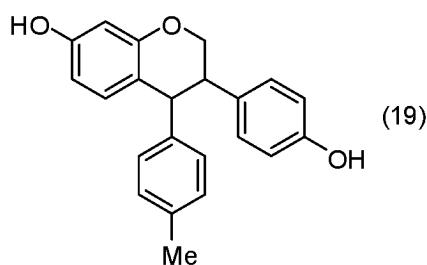
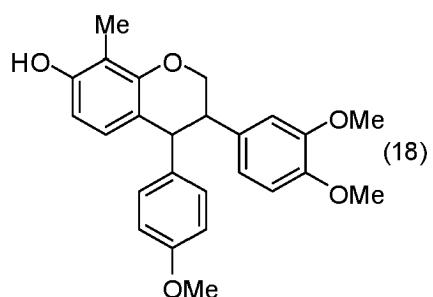
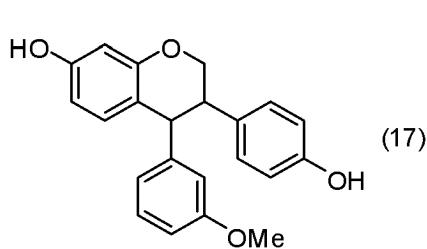
En el presente documento se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos se seleccionan por un experto en el campo para proporcionar compuestos y restos estables.

15

Los compuestos ilustrativos incluyen los siguientes compuestos:







o sales o un derivado de los mismos.

Los compuestos ilustrativos incluyen los siguientes compuestos:

- 5      3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)croman-7-ol (compuesto 1);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxi-3-metilfenil)croman-7-ol (compuesto 2);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)croman-7-ol (compuesto 3);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-fluorofenil)croman-7-ol (compuesto 4);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol (compuesto 5);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxi-3-metilfenil)-8-metilcroman-7-ol (compuesto 6);  
 10     3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-8-metilcroman-7-ol (compuesto 7);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-8-metilcroman-7-ol (compuesto 8);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-8-metilcroman-7-ol (compuesto 9);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-fluorofenil)-8-metilcroman-7-ol (compuesto 10);  
 15     3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)croman-7-ol (compuesto 11);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)croman-7-ol (compuesto 12);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metilcroman-7-ol (compuesto 13);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metilcroman (compuesto 14);  
 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metilcroman-7-ol (compuesto 15);  
 20     3-(4-hidroxifenil)-4-fenilcroman-7-ol (compuesto 16);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)croman-7-ol (compuesto 17);  
 3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metilcroman-7-ol (compuesto 18);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-p-tolilcroman-7-ol (compuesto 19);  
 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxicromano (compuesto 20);  
 25     4-(4-hidroxi-2,6-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxifenil)croman-7-ol (compuesto 21);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(2-hidroxifenil)croman-7-ol (compuesto 22);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(3-acil-2-hidroxi-4-metoxifenil)croman-7-ol (compuesto 23);  
 3-(3-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)croman-7-ol (compuesto 24);  
 3-(4-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)croman-7-ol (compuesto 25);  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)croman-7-ol (compuesto 26);  
 30     4-(3-aminofenil)-3-(4-hidroxifenil)croman-7-ol (compuesto 27); y  
 3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fenoxifenil)croman-7-ol (compuesto 28).

Resultará evidente para los expertos en la materia que en los compuestos descritos en el presente documento, los sustituyentes arilo en el anillo heterocíclico pueden estar en *cis* o en *trans* en relación con el otro. En ciertas realizaciones, estos sustituyentes se encontrarán en *cis*.

- 40     Los compuestos de acuerdo con algunas realizaciones descritas en el presente documento incluyen dos centros quirales. La presente divulgación incluye todos los enantiómeros y diastereómeros, así como mezclas de los mismos en cualquier proporción. La divulgación también se extiende a enantiómeros aislados o a partes de enantiómeros. Algunos de los compuestos del presente documento (incluidos, pero sin limitación, los derivados de benzopirano y los reactivos para producir los compuestos anteriormente mencionados) tienen átomos de carbono asimétricos y por tanto, pueden existir como enantiómeros o diastereómeros. Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, mediante hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos estos isómeros, incluidos los diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos se consideran parte de las composiciones descritas en el presente documento.
- 50     Los compuestos de acuerdo con algunas realizaciones son una mezcla racémica. En otras realizaciones, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento se encuentra en la forma ópticamente pura (por ejemplo, los isómeros (+) y (-), (R) y (S), *d* y *l* o (D) y (L) ópticamente activos). En determinadas realizaciones preferidas, un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) es el isómero *d*. Por consiguiente, en el presente documento se proporciona, en algunas realizaciones, el isómero *d* ópticamente activo que tiene una estructura de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) en exceso enantiomérico. En algunas realizaciones, el isómero *d* de un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) se proporciona en al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 95 % o 99,9% de exceso enantiomérico. En otras realizaciones, el isómero *d* de un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) se proporciona en más de un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9% de exceso enantiomérico. En realizaciones específicas, de un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) tiene más de un 95 % de exceso enantiomérico.
- 65     Los compuestos ópticamente activos (es decir, enantiómeros) de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) incluyen:  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)croman-7-ol (*d*-1);

5        *d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxi-3-metilfenil)croman-7-ol (*d*-2);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)croman-7-ol (*d*-3);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-fluorofenil)croman-7-ol (*d*-4);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol (*d*-5);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxi-3-metilfenil)-8-metilcroman-7-ol (*d*-6);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-8-metilcroman-7-ol (*d*-7);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-8-metilcroman-7-ol (*d*-8);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-8-metilcroman-7-ol (*d*-9);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-fluorofenil)-8-metilcroman-7-ol (*d*-10);  
 10      *d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)croman-7-ol (*d*-11);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)croman-7-ol (*d*-12);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metilcroman-7-ol (*d*-13);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metilcromano (*d*-14);  
*d-cis*-3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metilcroman-7-ol (*d*-15);  
 15      *d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-fenilcroman-7-ol (*d*-16);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)croman-7-ol (*d*-17);  
*d-cis*-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metilcroman-7-ol (*d*-18);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-p-tolilcroman-7-ol (*d*-19);  
 20      *d-cis*-3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxicroman (*d*-20);  
*d-cis*-4-(4-hidroxi-2,6-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxifenil)croman-7-ol (*d*-21);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(2-hidroxifenil)croman-7-ol (*d*-22);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(3-acil-2-hidroxi-4-metoxifenil)croman-7-ol (*d*-23);  
*d-cis*-3-(3-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)croman-7-ol (*d*-24);  
 25      *d-cis*-3-(4-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)croman-7-ol (*d*-25);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)croman-7-ol (*d*-26);  
*d-cis*-4-(3-aminofenil)-3-(4-hidroxifenil)croman-7-ol (*d*-27);  
*d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fenoxifenil)croman-7-ol (*d*-28);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)croman-7-ol (*I*-1);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxi-3-metilfenil)croman-7-ol (*I*-2);  
 30      *I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)croman-7-ol (*I*-3);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-fluorofenil)croman-7-ol (*I*-4);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol (*I*-5);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxi-3-metilfenil)-8-metilcroman-7-ol (*I*-6);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-metilfenil)-8-metilcroman-7-ol (*I*-7);  
 35      *I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-8-metilcroman-7-ol (*I*-8);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-8-metilcroman-7-ol (*I*-9);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxi-3-fluorofenil)-8-metilcroman-7-ol (*I*-10);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)croman-7-ol (*I*-11);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)croman-7-ol (*I*-12);  
 40      *I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metilcroman-7-ol (*I*-13);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metilcromano (*I*-14);  
*I-cis*-3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxi-8-metilcroman-7-ol (*I*-15);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-fenilcroman-7-ol (*I*-16);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)croman-7-ol (*I*-17);  
 45      *I-cis*-3-(3,4-dimetoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-8-metilcroman-7-ol (*I*-18);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-p-tolilcroman-7-ol (*I*-19);  
*I-cis*-3-(4-metoxifenil)-4-(4-metoxifenil)-7-metoxicromano (*I*-20);  
*I-cis*-4-(4-hidroxi-2,6-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxifenil)croman-7-ol (*I*-21);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(2-hidroxifenil)croman-7-ol (*I*-22);  
 50      *I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(3-acil-2-hidroxi-4-metoxifenil)croman-7-ol (*I*-23);  
*I-cis*-3-(3-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)croman-7-ol (*I*-24);  
*I-cis*-3-(4-bromofenil)-4-(4-metoxifenil)croman-7-ol (*I*-25);  
*I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(3-metoxifenil)croman-7-ol (*I*-26);  
*I-cis*-4-(3-aminofenil)-3-(4-hidroxifenil)croman-7-ol (*I*-27); y  
 55      *I-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-fenoxifenil)croman-7-ol (*I*-28).

En realizaciones específicas, un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) es *d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)croman-7-ol. En otras realizaciones, un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) es *d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol.

60      En ciertas realizaciones, un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) es el isómero *d*. Por consiguiente, en el presente documento se proporciona, en algunas realizaciones, el isómero *d* ópticamente activo que tiene una estructura de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) en exceso enantiomérico. En algunas realizaciones, el isómero *d* se proporciona en al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 95,5 % o 99,9% de exceso enantiomérico. En otras realizaciones, el isómero *d* se proporciona en más de un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %,

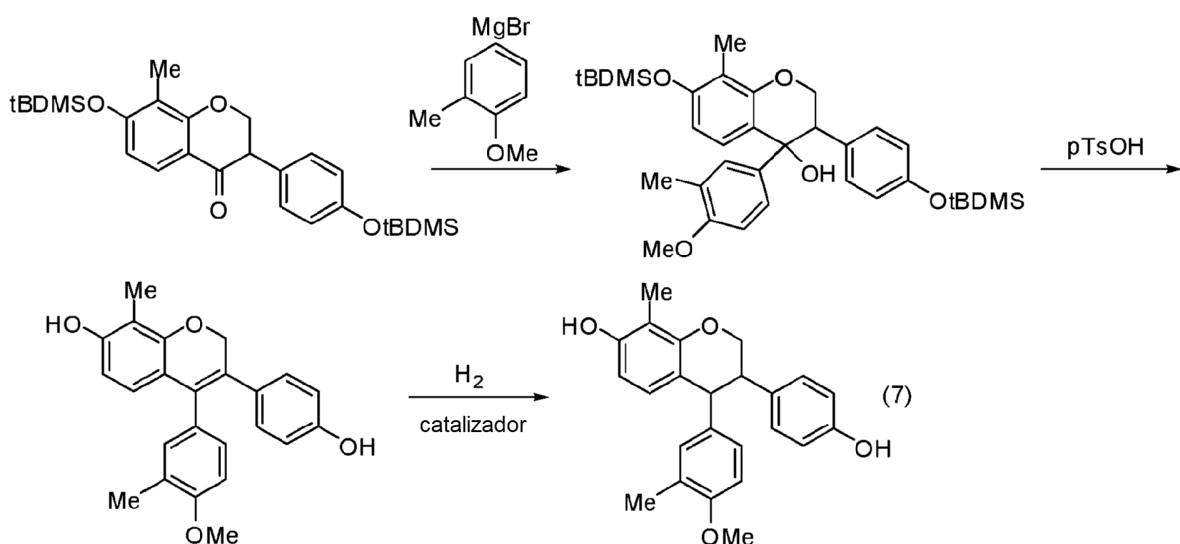
94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9% de exceso enantiomérico. En realizaciones específicas, un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) tiene más de un 95 % de exceso enantiomérico. En realizaciones específicas, un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) tiene más de un 98 % de exceso enantiomérico. En realizaciones específicas, un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) tiene más de un 99 % de exceso enantiomérico. En realizaciones específicas, un compuesto de las fórmulas (I), (II), (III) o (IV) tiene más de un 99,9 % de exceso enantiomérico.

En algunas realizaciones, el derivado de benzopirano es un super-benzopirano. En algunas realizaciones, el derivado de benzopirano es Trilexium™ (TRXE-009), Cantrixil™ (TRXE-002, Trx-1) o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el derivado de benzopirano es Trilexium™. En algunas realizaciones, el derivado de benzopirano es Cantrixil™.

En realizaciones adicionales o diferentes, los compuestos descritos en el presente documento se usan en forma de profármacos. En realizaciones adicionales o diferentes, los compuestos descritos en el presente documento se metabolizan tras su administración a un organismo que lo necesita para producir un metabolito que después se usa para producir un efecto deseado, incluido un efecto terapéutico deseado.

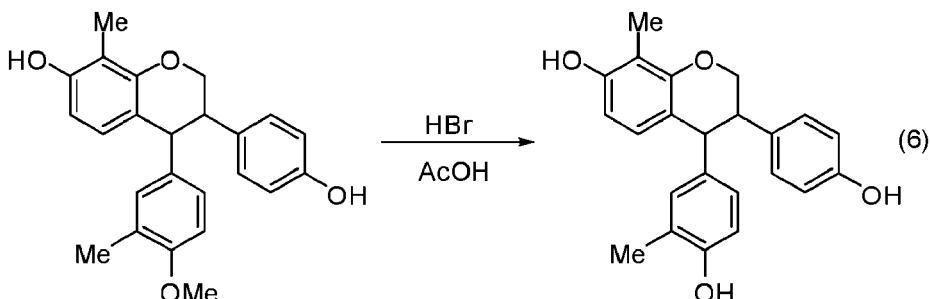
Cualquier compuesto descrito en el presente documento puede sintetizarse de acuerdo con la síntesis ilustrativa que se muestra en los esquemas 1 y 2. Por ejemplo, los compuestos 6 y 7 se sintetizaron a partir de 4'-bis-terc-butildimethylsiloxy-8-metildihidrodaizéína. Se trató 4'-bis-terc-butildimethylsiloxy-8-metildihidrodaizéína con bromuro de 4-metoxi-3-metilfenilmagnesio en THF anhídrico. La mezcla de reacción se trató con éter húmedo ( $H_2O/Et_2O$  50:50). La mezcla resultante se extrajo con  $Et_2O$ . La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhídrico y se concentró al vacío. El residuo resultante se trató con pTsOH y etanol. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de refluxo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y a continuación se vertió en agua (0 °C). La mezcla se extrajo con EtOAc, a continuación se lavó la capa orgánica con agua (3 x) y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío, obteniéndose el 3-alqueno intermedio. El intermedio se trató con catalizador de Pd y etanol. La mezcla de reacción se hidrogenó a baja presión durante 3 h. La reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró hasta un volumen de 15 ml. La solución resultante se añadió a agua. La mezcla se extrajo con  $Et_2O$  (3 x), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante recristalización para proporcionar el compuesto 7.

Esquema 1



El compuesto 7 se transfirió a un matraz purgado con nitrógeno. Se añadió bromuro de hidrógeno en ácido acético (33 % en peso) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a temperatura de refluxo a 130 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se introdujo en un baño de hielo y el pH se ajustó a 6. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para producir el compuesto 6.

Esquema 2



En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan en forma de profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el compuesto precursor *in vivo*. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Por ejemplo, son biodisponibles mediante administración oral, mientras que el precursor no lo es. Además o como alternativa, el profármaco también tiene solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco precursor. En algunas realizaciones, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad eficaz en agua. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito en el presente documento, que se administra como un éster (el "profármaco"), pero que después se hidroliza metabólicamente para obtener la entidad activa. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido, donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. En ciertas realizaciones, tras su administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ésteres, éteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de las aminas terciarias, N-bases de Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato y ésteres de sulfonato. Véase, por ejemplo, Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 y Methods in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, Capítulo 5, p. 113-191; y Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38. En algunas realizaciones, se usa un grupo hidroxilo en los compuestos divulgados en el presente documento para formar un profármaco, en donde el grupo hidroxilo se incorpora en un éster de aciloxialquilo, éster de alcoxcarboniloxialquilo, éster de alquilo, éster de arilo, éster de fosfato, éster de azúcar, éter y similares. En algunas realizaciones, un grupo hidroxilo en los compuestos divulgados en el presente documento es un profármaco, en donde el hidroxilo se metaboliza posteriormente *in vivo*, obteniéndose un grupo de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, se usa un grupo carboxilo para obtener un éster o una amida (es decir, el profármaco), que posteriormente se metaboliza *in vivo*, obteniéndose un grupo de ácido carboxílico. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan en forma de profármacos de éster de alquilo.

Las formas de profármaco de los compuestos descritos en el presente documento, en donde el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un compuesto descrito en el presente documento como se expone en el presente documento, se incluyen dentro del alcance de la divulgación. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en el presente documento son profármacos para otro derivado o compuesto activo.

En realizaciones adicionales o diferentes, los compuestos descritos en el presente documento se metabolizan tras su administración a un organismo que lo necesita para producir un metabolito que después se usa para producir un efecto deseado, incluido un efecto terapéutico deseado.

Un "metabolito" de un compuesto divulgado en el presente documento es un derivado de dicho compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. La expresión "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término "metabolizado", como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (incluidas, pero sin limitación, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales una sustancia particular se modifica por un organismo. Por tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas en un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza diversas reacciones oxidativas y reduktivas, mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activado a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Los metabolitos de los compuestos divulgados en el presente documento se identifican opcionalmente o bien mediante la administración de los compuestos a un hospedador y análisis de las muestras de tejido del hospedador *in vitro* y el análisis de los compuestos resultantes.

### Inhibidores glicolíticos

Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen inhibidores glicolíticos que son capaces de inhibir al menos una etapa de la vía glicolítica en una célula. En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es un inhibidor de hexocinasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de hexocinasa es 2-desoxiglucosa, 6-fluoroglucosa, 6-tioglucosa, 2-fluorodesoxiglucosa, 3-bromopiruvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor de hexocinasa es 2-desoxiglucosa, 2-fluorodesoxiglucosa, 3-bromopiruvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el inhibidor glicolítico es un homólogo, análogo y/o derivado de la 2-desoxi-D-glucosa. Los ejemplos no limitantes de derivados de 2-desoxiglucosa incluyen 2-desoxi-D-glucosa, 2-desoxi-L-glucosa; 2-bromo-D-glucosa, 2-fluoro-D-glucosa, 2-yodo-D-glucosa, 6-fluoro-D-glucosa, 6-tio-D-glucosa, fluoruro de 7-glucosilo, 3-fluoro-D-glucosa, 4-fluoro-D-glucosa, 1-O-propil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 1-O-tridecil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 1-O-pentadecil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 3-O-propil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 3-O-tridecil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 3-O-pentadecil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 4-O-propil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 4-O-tridecil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 4-O-pentadecil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 6-O-propil éster de 2-desoxi-D-glucosa, 6-O-tridecil éster de 2-desoxi-D-glucosa, inhibidor 6-O-glicolítico es un 3-halopiruvato. En ciertas realizaciones, el 3-halopiruvato es 3-fluoropiruvato, 3-cloropiruvato, 3-bromopiruvato o 3-yodopiruvato.

En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es un inhibidor de la ácido láctico deshidrogenasa. En ciertas realizaciones, el inhibidor de ácido láctico deshidrogenasa es oxamato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es a gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (por ejemplo, yodoacetato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo).

En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En algunos casos, el inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es bromofenoles de algas rojas.

En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es un inhibidor de la angiogénesis. En algunas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es un inhibidor de multi-tirosina cinasa. En algunas realizaciones, los inhibidores de la angiogénesis incluyen agentes dirigidos (por ejemplo, que inhiben) la tirosina cinasa receptora específica endotelial (Tie-2), (receptor del) factor de crecimiento epidérmico (EGF(R)), (receptor del) factor de crecimiento insulínico (IGF-(R)), (receptor del) factor de crecimiento de fibroblastos (FGF(R)), (receptor del) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF(R)), (receptor del) factor de crecimiento de hepatocitos (HGF(R)) o factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o receptor de VEGF (VEGFR); así como análogos de trombospondina, inhibidores de metaloproteasa de matriz (por ejemplo, MMP-2 o MMP-9), talidomida o análogos de talidomida, integrinas, angiotatina, endostatina, agentes disruptores vasculares, inhibidores de proteína cinasa C (PKC) y similares.

En algunas realizaciones, los inhibidores de la angiogénesis son agentes que actúan de manera selectiva sobre (por ejemplo, que inhiben a) el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o el receptor de VEGF (VEGFR). Los agentes que actúan de manera selectiva sobre (por ejemplo, que inhiben a) el VEGF/VEGFR se refieren a compuestos que actúan de manera selectiva (por ejemplo, inhiben) uno o más miembros de la familia de VEGF o VEGFR (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) e incluyen inhibidores de cualquier ligando del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (tales como, por ejemplo, anticuerpos contra ligandos o receptores solubles), así como inhibidores de cualquier receptor de VEGF (VEGFR) (tal como, por ejemplo, inhibidores de tirosina cinasa de VEGFR, antagonistas de VEGFR o anticuerpos contra el receptor). Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de VEGFR incluyen, pero sin limitación, sorafenib (Nexavar, también un inhibidor de Raf, PDGFR, Flt3, Kit y RETR), sunitinib (Sutent, también inhibidor de Kit, Flt3 y PDGFR), pazopanib (GW-786034, también inhibidor de Kit y PDGFR), cediranib (Recentin, AZD-2171), axitinib (AG-013736, también inhibidor de PDGFR y Kit), vandetanib (Zactima, ZD-6474, también inhibidor de EGFR y Ret), vatalanib (también inhibidor de PDGFR y Kit), motesanib (AMG-706, también inhibidor de PDGFR y Kit), brivanib (también inhibidor de FGFR), linifanib (ABT-869, también inhibidor de PDGFR, Flt3 y Kit), tivozanib (KRN-951, también inhibidor de PDGFR, Kit y MAP), BMS-690514 (también un inhibidor de EGFR y HER-2), E-7080 (también inhibidor de Kit y Kdr), regorafenib (BAY-73-4506, también inhibidor de Tek), foretinib (XL-880, también inhibidor de Flt3, Kit y Met), telatinib (BAY-57-9352), MGCD-265 (también inhibidor de c-MET, Tie2 y Ron), dovitinib (también inhibidor de PDGFR, Flt3, Kit y FGFR), nintedanib (también inhibidor de FGFR y PDGFR), XL-184 (cabozantinib, también inhibidor de Met, Flt3, Ret, Tek y Kit). Los ejemplos de entidades biológicas que inhiben VEGF(R) incluyen, pero sin limitación, anticuerpos anti-ligando de VEGF, tales como bevacizumab (Avastin); receptores solubles, tales como afibbercept (trampa de VEGF); anticuerpos anti-receptor de VEGF, tales como ramucirumab (IMC-1121b) o IMC-18F1; antagonistas de VEGFR, tales como CT-322 o CDP-791.

Los agentes que actúan de manera selectiva sobre (por ejemplo, que inhiben a) PDGFR se refieren a compuestos que actúan de manera selectiva (por ejemplo, inhiben) uno o más miembros de la familia de PDGFR e incluyen inhibidores de una tirosina cinasa de la familia del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) (ya sea en forma de un inhibidor de una sola cinasa o como un inhibidor de múltiples cinasas), así como anticuerpos anti-PDGFR. Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de PDGFR incluyen, pero sin limitación, nintedanib (también inhibidor de VEGFR y FGFR), axitinib (también inhibidor de VEGFR y Kit), dovitinib (también inhibidor de VEGFR, Flt3, Kit y FGFR), sunitinib (también inhibidor de VEGFR, Flt3 y Kit), motesanib (también inhibidor de VEGFR y Kit), pazopanib (también inhibidor de VEGFR y Kit), nilotinib (también inhibidor de Abl y Kit), tandutinib

(también inhibidor de Flt3 y Kit), vatalanib (también inhibidor de VEGFR y Kit), tivozanib (KRN-951, también inhibidor de VEGFR, Kit y MAP), AC-220 (también inhibidor de Flt3 y Kit), TSU-68 (también inhibidor de FGFR y VEGFR), KRN-633 (también inhibidor de VEGFR, Kit y Flt3), linifinib (también inhibidor de Flt3, Kit y VEGFR), sorafenib (Nexavar, también un inhibidor de Raf, VEGFR, Flt3, Kit y RETR), imatinib (Gleevec, también inhibidor de Abl y Kit).

5 Los ejemplos de anticuerpos anti-PDGFR incluyen IMC-3G3.

Los agentes que actúan de manera selectiva sobre FGFR se refieren a compuestos que actúan de manera selectiva sobre uno o más miembros de la familia de FGFR e incluyen inhibidores de una tirosina cinasa de la familia del receptor de factor de crecimiento de fibroblastos (ya sea como un inhibidor de una sola cinasa o como un inhibidor de múltiples cinasas). Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de FGFR incluyen, pero sin limitación, nintedanib (también inhibidor de VEGFR y PDGFR), dovitinib (también inhibidor de VEGFR, Flt3, Kit y PDGFR), KW-2449 (también inhibidor de Flt3 y Abl), brivanib (también inhibidor de VEGFR), TSU-68 (también inhibidor de PDGFR y VEGFR).

10 15 Los agentes que actúan de manera selectiva sobre (por ejemplo, que inhiben a) el EGFR se refieren a compuestos que actúan de manera selectiva (por ejemplo, inhiben) uno o más miembros de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (erbB1, erbB2, erbB3, erbB4) e incluyen inhibidores de uno o más miembros de las cinasas de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (ya sea como inhibidor de una sola cinasa o como inhibidor de múltiples cinasas), así como anticuerpos que se unen a uno o más miembros de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) incluyen, pero sin limitación, erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), afatinib, lapatinib (Tykerb), vandetanib (Zactima, también inhibidor de VEGFR y RETR), BMS-690514 (también un inhibidor de VEGFR), neratinib (HKI-272), varlitinib, AZD-8931, AC-480, AEE-788 (también inhibidor de VEGFR). Los ejemplos de anticuerpos dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) incluyen los anticuerpos anti-ErbB1 cetuximab, panitumumab o nimotuzumab, los anticuerpos anti-ErbB2 trastuzumab (Herceptin), pertuzumab (Omnitarg) o ertumaxomab y el anticuerpo anti-EGFR zalutumumab.

20 25 30 Los inhibidores de IGF(R) son agentes que actúan de manera selectiva sobre uno o más miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento insulínico (IGF) (por ejemplo, IGF1 y/o IGF2), en particular de la familia de tirosina cinasas de IGFR, por ejemplo, IGFR-1 (ya sea como un inhibidor de una sola cinasa o como inhibidor de múltiples cinasas), y/o vías de receptores de insulina y pueden incluir, pero sin limitación, los inhibidores de tirosina cinasa de IGF OSI-906 (linsitinib) y 1-[4-[(5-ciclopipol-1H-pirazol-3-il)amino]pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-2-il]-N-(6-fluoro-3-piridinil)-2-metil-L-prolinamida (BMS-754807), así como los anticuerpos anti-IGF(R) figitumumab, cixutumumab, dalotuzumab, ganitumab y robatumumab.

35 40 45 Los inhibidores de HGF(R) son agentes que actúan de manera selectiva sobre uno o más miembros de la familia del receptor de crecimiento de hepatocitos (HGF), en particular, de la familia de tirosina cinasas de HGFR (ya sea como un inhibidor de una sola cinasa o como inhibidor de múltiples cinasas) y pueden incluir, pero sin limitación, los inhibidores de tirosina cinasa de HGFR cabozantinib (XL-184, también inhibidor de VEGFR, Flt3, Ret, Tek y Kit), crizotinib (también inhibidor de Alk), foretinib (también inhibidor de Flt3, Kit y VEGFR) y tivantinib, así como los anticuerpos anti-HGF(R) ficlatuzumab y onartuzumab.

50 55 60 En algunas realizaciones, los agentes disruptores vasculares incluyen, pero sin limitación, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA, vadimezan), combretastatina A4 fosfato (Zybrestat) o análogos de combretastatina A4, tales como ombrabulina (AVE-8062). En algunos casos, el inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120, Vargatef), bevacizumab (Avastin), everolimus (Afinitor), temsirolimus (Torisel), lenalidomida (Revlimid), pazopanib (Votrient), ramucirumab (Cyramza), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent), talidomida (Thalomid), vandetanib (Caprelsa), cediranib (Recentin), axitinib (Inlyta), motesanib, vatalanib, dovitinib, brivanib, linifanib, tivozanib, lenvatinib, regorafenib (Stivarga), foretinib, telatinib, cabozantinib (Cometriq), nilotinib (Tasigna), tandutinib, imatinib (Gleevec), BMS-690514, quizartinib (AC220), orantinib, olaratumab, erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), afatinib (Gilotrif), lapatinib (Tykerb), varlitinib, AEE-788, trastuzumab (Herceptin), cetuximab (Erbitux), panitumumab (Vectibix), nimotuzumab, pertuzumab (Omnitarg), ertumaxomab o zalutumumab. En algunas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120), everolimus (Afinitor), temsirolimus (Torisel), pazopanib (Votrient), axitinib (Inlyta), bevacizumab (Avastin), sorafenib (Nexavar), sunitinib (Sutent), talidomida (Thalomid), dovitinib, regorafenib (Stivarga) o imatinib (Gleevec). En ciertas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es dovitinib, regorafenib (Stivarga) o nintedanib (BIBF 1120). En ciertas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es dovitinib o nintedanib (BIBF 1120). En ciertas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es dovitinib. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120).

## 60 Métodos

En el presente documento también se describe un método para inducir la apoptosis en una célula cancerosa. En otras realizaciones, en el presente documento también se describe un método de tratamiento del cáncer en un individuo que necesita tratamiento contra el cáncer. En realizaciones específicas, los métodos comprenden poner en contacto el cáncer o la célula cancerosa con un inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, un derivado de benzopirano) y un inhibidor glicolítico. En ciertas realizaciones, el cáncer o la célula cancerosa está presente en un

individuo. En realizaciones específicas, el individuo necesita un tratamiento contra el cáncer.

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la proliferación celular. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es cáncer. En otras 5 realizaciones, en el presente documento se proporciona un método para aumentar, inducir o restaurar la sensibilidad a un tratamiento contra el cáncer en un individuo. En el presente documento también se describe un método de tratamiento de un cáncer quimiorresistente. En realizaciones específicas, los métodos comprenden poner en contacto el cáncer o la célula cancerosa con un inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, un derivado de benzopirano) y un inhibidor glicolítico. En ciertas realizaciones, el cáncer o la célula cancerosa está presente en un 10 individuo. En realizaciones específicas, el individuo necesita un tratamiento contra el cáncer.

En algunas realizaciones, el cáncer o la célula cancerosa ha perdido la sensibilidad a un agente quimioterapéutico, un agente anticanceroso o la radioterapia. En algunas realizaciones, la combinación de un inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, un derivado de benzopirano) y un inhibidor glicolítico tiene un efecto mejorado. 15 En otras realizaciones, la combinación de un inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, un derivado de benzopirano), un inhibidor glicolítico y un agente anticanceroso adicional tiene un efecto mejorado. En algunas realizaciones, las terapias combinadas y/o las composiciones descritas en el presente documento quimiosensibilizan a las células cancerosas, en donde las terapias combinadas y/o las composiciones reducen la cantidad de agente anticanceroso que se necesita para eliminar a la célula cancerosa. En otras realizaciones, las terapias combinadas 20 y/o las composiciones descritas en el presente documento quimiosensibilizan a las células cancerosas, en donde las terapias combinadas y/o las composiciones convierten a las células cancerosas de un estado de quimiorresistente a uno quimiosensible. En realizaciones alternativas o adicionales, las terapias combinadas y/o las composiciones descritas en el presente documento radiosensibilizan a las células cancerosas, en donde las terapias combinadas y/o las composiciones reducen la cantidad de radiación gamma que se necesita para eliminar a la célula cancerosa. 25 En otras realizaciones, las terapias combinadas y/o las composiciones descritas en el presente documento radiosensibilizan a las células cancerosas, en donde las terapias combinadas y/o las composiciones convierten a las células cancerosas de un estado radioresistente a un estado radiosensible.

30 En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a fármacos o quimiorresistente. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a múltiples fármacos. Como se usa en el presente documento, un "cáncer resistente a fármacos" es un cáncer que es resistente a los tratamientos contra el cáncer convencionales conocidos. Los ejemplos de tratamientos contra el cáncer convencionales incluyen el tratamiento del cáncer con agentes tales como metotrexato, doxorrubicina, 5-fluorouracilo, vincristina, vinblastina, pamidronato disódico, anastrozol, exemestano, ciclofosfamida, epirubicina, toremifeno, letrozol, trastuzumab, megestrol, tamoxifeno, paclitaxel, docetaxel, capecitabina, acetato de 35 goserelina, etc. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente a nintedanib. Un "cáncer resistente a múltiples fármacos" es un cáncer que es resistente a más de un tipo o clase de agentes contra el cáncer, es decir, el cáncer es capaz de resistir un primer fármaco que tiene un primer mecanismo de acción y un segundo fármaco que tiene un segundo mecanismo de acción.

40 En el presente documento se proporciona, en algunas realizaciones, un método para tratar el cáncer en un individuo, comprendiendo el método administrar al individuo un inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, un derivado de benzopirano) y un inhibidor glicolítico, en donde los efectos secundarios asociados a la quimioterapia, la radioterapia o el tratamiento contra el cáncer se reducen o minimizan. En algunos casos, las terapias combinadas y/o las composiciones descritas en el presente documento proporcionan propiedades quimioprotectoras y/o 45 radioprotectoras a las células no cancerosas. En realizaciones alternativas o adicionales, la menor cantidad del inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, un derivado de benzopirano), un inhibidor glicolítico o un agente anticanceroso adicional reduce o minimiza cualquier efecto secundario no deseado asociado a la quimioterapia. Los ejemplos no limitantes de efectos secundarios asociados a la quimioterapia, la radioterapia o el tratamiento contra el cáncer incluyen fatiga, anemia, cambios de apetito, problemas de sangrado, diarrea, estreñimiento, caída del 50 cabello, náuseas, vómitos, dolor, neuropatía periférica, hinchazón, cambios en la piel y las uñas, cambios urinarios y en la vejiga y problemas al tragiar.

55 En algunas realizaciones, en el presente documento también se describe un método de eliminar células cancerosas en un individuo, en donde las células cancerosas incluyen células cancerosas que crean ATP para obtener energía de manera anaerobia y células cancerosas que generan ATP de manera aerobia, comprendiendo el método administrar a un individuo un inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, un derivado de benzopirano) y un inhibidor glicolítico.

60 En algunos casos, las células cancerosas, por ejemplo, en el núcleo interno de un tumor, están poco oxigenadas y por consiguiente, se basan en un metabolismo anaerobio para su supervivencia. En algunos casos, las células cancerosas emplean etapas de la vía glicolítica para crear ATP para obtener energía de manera anaerobia. En algunos casos, estas células tumorales se dividen más lentamente que las células aerobias que crecen en la parte externa y por consiguiente, son más resistentes a los agentes quimioterapéuticos convencionales que actúan de manera selectiva sobre las células en división rápida. En algunos casos, las células tumorales anaerobias son 65 resistentes a los agentes quimioterapéuticos que actúan de manera selectiva sobre el metabolismo aerobio (por ejemplo, la fosforilación oxidativa). En algunos casos, las células que crecen en condiciones anaerobias muestran

una forma de resistencia a múltiples fármacos (MDR).

En algunos casos, las células cancerosas metabolizan la glucosa a alta velocidad para sintetizar altas concentraciones de ATP, de modo que muestran glicólisis aumentada. En algunos casos donde la vía glicolítica está inhibida, las células cancerosas desarrollan un mecanismo de escape y cambian a la fosforilación oxidativa mitocondrial para sintetizar el ATP. En algunos casos, las células cancerosas cambian para depender del metabolismo mitocondrial como principal fuente de energía.

En algunas realizaciones, las terapias combinadas y/o las composiciones se usan para tratar las células tumorales anaerobias y las células tumorales aerobias (con inhibidores de la fosforilación oxidativa). En algunas realizaciones, las terapias combinadas y/o las composiciones proporcionan una actividad antitumoral sinérgica. En algunos casos, la inhibición de la fosforilación oxidativa para convertir las células tumorales aerobias en células anaerobias, hipersensibiliza a las células cancerosas frente a los inhibidores glicolíticos. En algunos casos, la inhibición de la glicólisis para convertir las células tumorales anaerobias en células aerobias, hipersensibiliza a las células cancerosas frente a los inhibidores de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, derivados de benzopirano).

El tiempo de administración de los inhibidores de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, derivados de benzopirano) y los inhibidores glicolíticos no está restringido. En algunas realizaciones, los inhibidores de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, derivados de benzopirano) y los inhibidores glicolíticos se administran a un individuo de manera simultánea. En otras realizaciones, los inhibidores de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, derivados de benzopirano) y los inhibidores glicolíticos se administran de manera escalonada. En ciertas realizaciones, el individuo se trata en primer lugar con un inhibidor glicolítico, seguido de un inhibidor de la fosforilación oxidativa. En ciertas realizaciones, se trata en primer lugar al individuo con un inhibidor de la fosforilación oxidativa, seguido de un inhibidor glicolítico.

En el presente documento también se describe un método de tratamiento del cáncer o un tumor en un sujeto, comprendiendo el método i) tratar al sujeto con un inhibidor glicolítico; ii) someter al sujeto una tomografía de emisión de positrones (PET) (o a otro procedimiento de formación de imágenes adecuado para evaluar la eficacia del tratamiento anticáncer o antitumoral con el inhibidor glicolítico); y iii) si el resultado del procedimiento de análisis mediante PET (u otro de formación de imágenes) en la etapa ii es positivo (es decir, si el cáncer o el tumor muestra remisión), se trata al sujeto con el inhibidor glicolítico y un inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, un derivado de benzopirano). En algunos casos, si el resultado de la PET (u otro procedimiento de formación de imágenes) en la etapa ii es negativo (es decir, el tumor o el cáncer no remite con el inhibidor glicolítico), se continúa el tratamiento con el inhibidor glicolítico y se repite la PET (u otro procedimiento de formación de imágenes) en la etapa ii después de 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses o 6 meses, momento en el cual, si el resultado del procedimiento de análisis mediante PET (u otro de formación de imágenes) en la etapa ii es positivo (es decir, si el cáncer o el tumor muestra remisión), se trata al sujeto con el inhibidor glicolítico y un inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, un derivado de benzopirano).

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, un cáncer de mama metastásico negativo a HER2, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal metastásico, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer de riñón, cáncer de hígado, leucemia, cáncer de pulmón (microcítico y no microcítico), cáncer escamocelular de pulmón no microcítico, cáncer no escamocelular de pulmón no microcítico, melanoma, carcinoma de pulmón de Lewis, linfoma no Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer testicular, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, sarcoma (incluido osteosarcoma), cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, melanoma debido a cáncer de pulmón, mieloma, neuroblastoma, glioblastoma y cánceres del cerebro. En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona entre, a modo de ejemplo no limitante, cáncer de mama, próstata, ovario, pancreático o de cuello de útero humano. En determinadas realizaciones específicas, el cáncer es cáncer de mama humano o cáncer de ovario.

Una célula tumoral en un sujeto puede formar parte de cualquier tipo de cáncer. Algunos ejemplos de cáncer incluyen, pero sin limitación, cáncer de las vías biliares; cáncer de vejiga; cáncer cerebral, incluidos glioblastomas y meduloblastomas; cáncer de mama; cáncer de cuello de útero; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer endometrial; cáncer de esófago; cáncer gástrico; neoplasias hematológicas, incluida la leucemia linfocítica y mielógena aguda; mieloma múltiple; leucemias relacionadas con el SIDA y linfoma o leucemia de linfocitos T del adulto; neoplasias intraepiteliales, incluida la enfermedad de Bowen y la enfermedad de Paget; cáncer de hígado; cáncer de pulmón; linfomas, incluida la enfermedad de Hodgkin y linfomas linfocíticos; neuroblastomas; cáncer oral, incluido carcinoma escamocelular; cáncer de ovario, incluidos aquellos que surgen de células epiteliales, células estromales, células germinales y células mesenquimales; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; cáncer de recto; sarcomas, incluido el leiomirosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma y osteosarcoma; cáncer de piel, incluido el melanoma, sarcoma de Kaposi, cáncer basocelular y cáncer escamocelular; cáncer testicular, incluidos tumores germinales, tales como seminoma, no-seminoma, teratomas, coriocarcinomas; tumores estromales y tumores de células germinales; cáncer de tiroides, incluido el adenocarcinoma de tiroides y el carcinoma medular; y cáncer renal, incluido el adenocarcinoma y el tumor de Wilms.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento son útiles para tratar varios tipos de

cáncer, que incluyen, pero sin limitación, cánceres de hueso, incluido el sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma y similares, tumores cerebrales y del SNC, incluido el neuroma acústico, neuroblastomas, glioma y otros tumores cerebrales, tumores de la médula espinal, cánceres de mama, incluido el adenocarcinoma ductal, carcinoma de mama ductal metastásico, cánceres colorrectales, adenocarcinomas colorrectales avanzados, 5 cánceres de colon, cánceres endocrinos, incluido el carcinoma adrenocortical, cáncer de páncreas, cáncer de la hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer paratiroideo, cáncer de timo, neoplasia endocrina múltiple, cánceres gastrointestinales, incluido el cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de hígado, cáncer extrahepático del conducto biliar, tumor carcinoide gástrico/intestinal, cáncer de vesícula biliar, 10 cánceres genitourinarios, incluido el cáncer testicular, cáncer de pene, cáncer de próstata, cánceres ginecológicos, 15 incluido el cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de vagina, cáncer de útero/endometrio, cáncer de vulva, cáncer trofoblástico gestacional, cáncer de las trompas de Falopio, sarcoma uterino, cánceres de cabeza y cuello, incluido el cáncer de la cavidad oral, cáncer de labios, cáncer de las glándulas salivales, cáncer de laringe, 20 cáncer de la hipofaringe, cáncer ortofaríngeo, cáncer nasal, cáncer paranasal, cáncer de la nasofaringe, leucemias, incluida la leucemia infantil, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, 25 leucemia mieloide crónica, tricoleucemia, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células plasmáticas, eritroleucemia, mielomas, trastornos hematológicos, incluidos síndromes mielodisplásicos, trastornos mieloproliferativos, anemia aplásica, anemia de Fanconi, macroglobulinemia de Waldenström, cánceres de pulmón, incluido el cáncer de pulmón microcítico, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer escamocelular de pulmón, carcinoma de pulmón de Lewis, mesotelioma, linfomas, incluida la enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, 30 linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma periférico de linfocitos T, linfoma relacionado con SIDA, linfoma de linfocitos B, linfoma de Burkitt, cánceres oculares, incluido el retinoblastoma, melanoma intraocular, cánceres de piel, incluido el melanoma, cáncer de piel no melanomatoso, carcinoma escamocelular, cáncer de células de Merkel, sarcomas de tejidos blandos, tales como sarcoma de tejidos blandos infantil, sarcoma de tejidos blandos en adultos, sarcoma de Kaposi, cánceres del sistema urinario, incluido el cáncer de riñón, tumor de Wilms, cáncer de vejiga, cáncer de uretra y cáncer de células transicionales.

En algunas realizaciones, el cáncer es una neoplasia hematológica. En algunas realizaciones, en donde la neoplasia maligna hematológica es leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mielomonocítica crónica, leucemia trombolítica, un síndrome mielodisplásico (SMD), un trastorno mieloproliferativo, 35 anemia refractaria, un síndrome preleucémico, una leucemia linfoide, linfoma, linfoma no Hodgkin o una leucemia no diferenciada. En algunas realizaciones específicas, el cáncer es síndrome mielodisplasia (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA). Los ejemplos limitante de linfoma no Hodgkin incluyen linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma de células del manto (LCM) y leucemia linfocítica crónica (LLC).

35 Otros cánceres ilustrativos que pueden tratarse con los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, leucemias tales como la eritroleucemia, leucemia promielocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia aguda de linfocitos T y linfoma, tal como linfoma de linfocitos B (por ejemplo, linfoma de Burkitt), linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) y linfoma periférico de linfocitos T.

#### **40 Agentes adicionales**

Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento, en algunas realizaciones, comprende además administrar el tratamiento contra el cáncer al individuo o paciente. En ciertas realizaciones, el tratamiento contra el cáncer es, a modo de ejemplo no limitante, al menos un agente antineoplásico (por ejemplo, un agente quimioterapéutico), radioterapia o cirugía. En algunas realizaciones, una combinación de (1) administración de una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento y (2) 1 a 3 tratamientos seleccionados entre el grupo que consiste en (i) la administración de una cantidad eficaz de agentes antineoplásicos adicionales, (ii) la administración de una cantidad eficaz de agentes terapéuticos hormonales y (iii) la terapia sin fármacos evita y/o trata el cáncer más eficazmente.

50 El tiempo de administración de la terapia combinada/composición y un agente anticanceroso concomitante no está restringido. En algunas realizaciones, la terapia combinada/composición y un agente anticanceroso concomitante se administran a un individuo simultáneamente. En otras realizaciones, la terapia combinada/composición y un agente anticanceroso concomitante se administran a un individuo en momentos escalonados.

55 Un agente antineoplásico incluye, pero sin limitación, un agente quimioterapéutico, un agente immunoterapéutico, un agente farmacéutico que inhibe la acción del factor del crecimiento celular y un receptor del mismo y similares. Entre los agentes quimioterapéuticos que se emplean opcionalmente, a modo de ejemplo no limitante, se encuentran cisplatino, carboplatino, paclitaxel, gemcitabina o doxorrubicina. Además, los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antineoplásicos, agentes antineoplásicos derivados de plantas y similares.

65 Los agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostaza nitrogenada, clorhidrato de N-óxido de mostaza nitrogenada, clorambutilo, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa, carbocuona, tosilato de imidrosulfán, busulfán, clorhidrato de nimustina, mitobronitol, melfalán, dacarbazine, ranimustina, fosfato sódico de estramustina, trietilenmelamina, carmustina, lomustina, estreptozocina, pipobromano, etoglúcido, carboplatino, cisplatino,

mibopláti, nedapláti, oxalipláti, altretamina, ambamustina, clorhidrato de dibrospidio, fotemustina, prednimustina, pumitepa, ribomustina, temozolomida, treosulfán, trofosfamida, estimalámero de zinostatina, adozelesina, cistemustina, bizelesina y similares.

5 Los antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, mercaptoperúra, ribósido de 6-mercaptopurina, tioinosina, metotrexato, enocitabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, clorhidrato de ancitabina, fármacos de 5-FU (por ejemplo, fluorouracilo, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, galocitabina, emitefur y similares), aminopterina, leucovorina cálcica, tabloid, butocina, folinato de calcio, levofolinato de calcio, cladribina, emitefur, fludarabina, gemcitabina, hidroxicarbamida, pentostatina, piritrexim, idoxuridina, mitoguazona, tiazofrina, ambamustina y similares.

10 15 Los antibióticos antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, actinomicina-D, actinomicina-C, mitomicina-C, cromomicina-A3, clorhidrato de bleomicina, sulfato de bleomicina, sulfato de peplomicina, clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarrubicina, clorhidrato de pirarrubicina, clorhidrato de epirrubicina, neocarzinoestatina, mitramicina, sarcomicina, carzinofilina, mitotano, clorhidrato de zorrubicina, clorhidrato de mitoxantrona, clorhidrato de idarrubicina y similares.

20 Los agentes antineoplásicos derivados de plantas incluyen, pero sin limitación, etopósido, fosfato de etopósido, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina, tenipósido, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina y similares.

25 Los agentes inmunoterapéuticos incluyen, pero sin limitación, picibanilo, krestina, sizofurano, lentinano, ubenimex, interferones, interleucinas, factor estimulador de colonias de macrófagos, factor estimulador de colonias de granulocitos, eritropoyetina, linfotoxina, vacuna BCG, *Corynebacterium parvum*, levamisol, polisacárido K, procodazol y similares.

30 35 40 Los ejemplos no limitantes de un factor de crecimiento celular en agentes farmacéuticos que inhiben la acción de factores de crecimiento celular o receptores de factores de crecimiento celular incluyen cualesquiera sustancias que promueven la proliferación celular, que son normalmente péptidos que tienen un peso molecular de no más de 20.000 que son capaces de presentar su actividad a bajas concentraciones mediante la unión a un receptor, entre los que se incluyen (1) EGF (factor de crecimiento epidérmico) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que este [por ejemplo, EGF, herregulina y similares], (2) insulina o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que estas [por ejemplo, insulina, IGF (factor de crecimiento insulínico)-1, IGF-2, y similares], (3) FGF (factor de crecimiento de fibroblastos) o sustancias que poseen sustancialmente la misma actividad que estos [por ejemplo, FGF ácido, FGF básico, KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), FGF-10, y similares], (4) otros factores de crecimiento celular [por ejemplo, CSF (factor estimulante de colonias), EPO (eritropoyetina), IL-2 (interleucina-2), NGF (factor de crecimiento nervioso), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), TGF $\beta$  (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ), HGF (factor de crecimiento de hepatocitos), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), y similares], y similares.

45 Los receptores de los factores de crecimiento celular incluyen, pero sin limitación, cualesquiera receptores capaces de unirse a los factores de crecimiento celular anteriormente mencionados, incluyendo el receptor EGF, receptor de herregulina (HER2), receptor de insulina, receptor del IGF, receptor-1 de FGF o receptor-2 de FGF y similares.

50 55 60 Los agentes farmacéuticos que inhiben la acción del factor de crecimiento celular incluye, pero sin limitación, un anticuerpo contra HER2 (por ejemplo, trastuzumab), mesilato de imatinib, anticuerpo contra ZD1839 o EGFR (por ejemplo, cetuximab), anticuerpo contra VEGF (por ejemplo, bevacizumab), anticuerpo contra VEGFR, inhibidor de VEGFR, e inhibidor de EGFR (por ejemplo, erlotinib).

50 55 60 Además de los fármacos anteriormente mencionados, otros agentes antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, L-asparaginasa, aceglatona, clorhidrato de procarbazina, complejo salino de protoporfirina-cobalto, hematoporfirina mercurírica de sodio, inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, irinotecán, topotecán y similares), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, sobuzoxano y similares), inductores de la diferenciación (por ejemplo, retinoides, vitamina D y similares), bloqueantes- $\alpha$  (por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina, naftopidilo, urapidilo, alfuzosina, terazosina, prazosina, silodosina y similares) inhibidor de serina/treonina cinasa, antagonista del receptor de la endotelina (por ejemplo, atrasentán y similares), inhibidor del proteasoma (por ejemplo, bortezomib y similares), inhibidor de Hsp 90 (por ejemplo, 17-AAG y similares), espironolactona, minoxidilo, 11 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, agente inhibidor de la resorción ósea/supresor de la metástasis (por ejemplo, ácido zolendrónico, ácido alendrónico, ácido pamidrónico, ácido etidrónico, ácido ibandrónico, ácido clodrónico) y similares.

65 Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos hormonales incluyen fosfestrol, dietilestilbestrol, clorotriani seno, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, danazol, dienogest, asoprínolo, alilestrenol, gestrinona, nomegestrol, Tadenan, meparticina, raloxifeno, ormeloxifeno, levormeloxifeno, antiestrógenos (por ejemplo, citrato de tamoxifeno, citrato de toremifeno y similares), regulador negativo de ER (por ejemplo, fulvestrant y similares), gonadotropina menopáusica humana, folitropina, preparaciones en píldoras, mepitiostano, testrolactona, aminoglutetimida, agonistas de LH-RH (por ejemplo, acetato

de goserelina, buserelina, leuprorelina y similares), droloxifeno, epitiostanol, sulfonato de etinilestradiol, inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, clorhidrato de fadrozol, anastrozol, retrozol, exemestano, vorozol, formestano y similares), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, bicartamida, nilutamida y similares), inhibidores de 5α-reductasa (por ejemplo, finasterida, dutasterida, epristerida y similares), fármacos de adrenocortico hormona (por ejemplo, dexametasona, prednisolona, betametasona, triamcinolona y similares), inhibidores de la síntesis de andrógenos (por ejemplo, abiraterona y similares) y retinoides y fármacos que retardan el metabolismo retinoide (por ejemplo, liarozol y similares), etc. y agonistas de LH-RH (por ejemplo, acetato de goserelina, buserelina, leuprorelina).

5 La terapia no farmacológica se ilustra por cirugía, radioterapia, genoterapia, termoterapia, crioterapia, cauterización láser y similares y cualquier combinación de las mismas.

### **Formulación**

10 Algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento describen una composición farmacéutica, en donde la composición comprende además uno o más portadores, excipientes, adyuvantes, aglutinantes y/o diluyentes farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas se formulan de un modo convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se usan con fines farmacéuticos. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Puede encontrarse un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento,

15 por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima edición. (Lippincott Williams y Wilkins 1999).

20 Cualquier composición descrita en el presente documento comprende opcionalmente cantidades menores de sustancias adyuvantes no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponadores del pH, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad y otros agentes similares, tales como, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. En algunas realizaciones, la composición comprende además uno o más de lactosa, dextrosa, manitol, agentes tamponadores del pH, agentes antioxidantes, agentes conservantes, ajustadores de la tonicidad o una combinación de los mismos. Los ejemplos de portadores farmacéuticos que se usan opcionalmente incluyen, pero sin limitación, vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

25 30 35 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dichas sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de dichas sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

40 45 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen grupos ácidos o básicos y por tanto, reaccionan con cualquiera de una serie de bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, formando una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos descritos en el presente documento, o haciendo reaccionar por separado un compuesto en su forma libre con un ácido o base adecuado y aislando las sales formadas de este modo.

50 55 60 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos descritos en el presente documento con un mineral, un ácido orgánico o una base inorgánica, y dichas sales incluyen, entre otros, acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, alcanforato, alcancorsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexin-1,6-dioato, hidroxibenzoato, γ-hidroxibutirato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, metafosfato de mandelato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, pirosulfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato undecanato y xilenosulfonato.

65 Además, los compuestos descritos en el presente documento, en algunas realizaciones, se preparan en forma de sales farmacéuticamente aceptables formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, lo que incluye, pero sin limitación, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y

similares; y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido Q-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. En algunas realizaciones, otros ácidos como el oxálico, que si bien no son de por sí farmacéuticamente aceptables, se emplean en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos descritos en el presente documento y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento que comprenden un grupo ácido libre reaccionan con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, o un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoniaco o con una amina primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Los ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio, N+(alquilo C1-4)4 y similares.

Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Debe entenderse que los compuestos descritos en el presente documento también incluyen la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno contenido en los mismos. En algunas realizaciones, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante dicha cuaternización. Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse como sales farmacéuticamente aceptables formadas cuando se reemplaza un protón ácido presente en el compuesto precursor por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Las sales de adición de bases se preparan haciendo reaccionar la forma de ácido libre de los compuestos descritos en el presente documento con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, lo que incluye, pero sin limitación, bases orgánicas, tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares, y bases inorgánicas, tales como hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido sódico y similares. Además, las formas de sal de los compuestos divulgados pueden prepararse usando sales de los materiales de partida o los productos intermedios.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran o bien solos o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica. La administración de los compuestos y composiciones descritos en el presente documento puede efectuarse mediante cualquier método que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, administración por vías entéricas (incluyendo tubo de alimentación oral, gástrica o duodenal, suppositorio rectal y enema rectal), vías parenterales (inyección o infusión, incluida la administración intraarterial, intracardíaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítreo, epidural y subcutánea), inhalatoria, transdérmica, transmucosa, sublingual, bucal y tópica (incluida epicutánea, dérmica, enema, colirios, gotas óticas, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y el trastorno del receptor. Solamente a modo de ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía local al área que necesita tratamiento, mediante, por ejemplo, por infusión local durante una cirugía, aplicaciones tópicas, tales como cremas o pomadas, inyección, catéter o implante. La administración también puede ser mediante inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral se presentan como unidades individuales, tales como cápsulas, oblesas o comprimidos, conteniendo cada una de ellas, una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. En algunas realizaciones, el principio activo se presenta en forma de un gel isodenso, electuario o pasta.

Las composiciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, de manera opcional con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos prensados pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma suelta, tal como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeables pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. En algunas realizaciones, los comprimidos se recubren o ranuran y se formulan para posibilitar una liberación lenta o controlada del principio activo contenido en los mismos. Los comprimidos contienen el principio activo en una

- 5 premezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes, tales como celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o goma arábiga y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o recubiertos mediante técnicas conocidas para enmascarar el sabor del fármaco o retrasar la disgregación y la absorción en el tubo gastrointestinal y de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de enmascaramiento del sabor soluble en agua, como la hidroxipropilmetylcelulosa o la hidroxipropilcelulosa o un material retardante, tal como la eticelulosa o el acetato butirato de celulosa, según convenga. Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en donde el principio activo se mezcla con vehículos hidrosolubles, tales como polietilenglicol o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 10 15 Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con una carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicos líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizantes. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.
- 20 25 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan para administración parenteral por inyección, por ejemplo, mediante inyección intravenosa rápida o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las composiciones pueden presentarse en envases monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales y pueden almacenarse en forma de polvo o en estado liofilizado, requiriendo únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril sin pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.
- 30 35 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carmelosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.
- 40 45 Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como una preparación de absorción lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite adecuado) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble.
- 50 55 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el principio activo en una base saborizada, tal como sacarosa y goma arábiga o tragacanto.
- 60 Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases para supositorios convencionales, tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.
- 65 Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en el presente documento por vía externa a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semiliquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas y gotas adecuadas para administración al ojo, el oído o la nariz. El principio activo puede comprender, para administración tópica, de un 0,001 % a un 10 % p/p, por ejemplo, de un 1 % a un 2 % en peso de la formulación.
- 5 Las composiciones farmacéuticas para administración por inhalación se administran convenientemente mediante un insuflador, envases presurizados de nebulizadores u otros medios convenientes de administración de un pulverizador de aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelador adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse dotándolo de una válvula para suministrar una cantidad medida. Como alternativa, para la administración mediante inhalación o insuflación, las preparaciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o envases blíster, a partir de los cuales puede administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.
- 10 Las suspensiones acuosas contienen el principio activo en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carmelosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, alginato de sodio, polivinil pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátil de origen natural, por ejemplo lecitina o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.
- 15 Las suspensiones acuosas contienen el principio activo en premezcla con excipientes adecuados para fabricar suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo, carmelosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, alginato de sodio, polivinil pirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátil de origen natural, por ejemplo lecitina o productos de condensación de un óxido de alquíleno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietilenado. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.
- 20 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 25 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 30 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 35 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 40 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 45 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 50 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 55 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 60 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.
- 65 Las portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica contiene ingredientes adicionales, tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para administración oral, se emplean comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como ácido cítrico, junto con varios disgregantes, tales como almidón, ácido algínico y ciertos silicatos complejos y con agentes aglutinantes, tales como sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, con frecuencia son útiles agentes lubricantes como estearato de magnesio, laurel sulfato sódico y talco para preparar comprimidos. En otras realizaciones, se emplean composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas. Por tanto, los materiales preferidos incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. En ciertas realizaciones donde se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el principio activo en los mismos se combina con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o pigmentos y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina o combinaciones de los mismos.

alternativas o adicionales, las emulsiones contienen agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

- 5 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se presentan en forma de solución acuosa inyectable estéril. Los vehículos y disolventes aceptables que se emplean incluyen, pero sin limitación, agua, solución de Ringer, solución salina tamponada con fosfato, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónica, etanol y 1,3-butanodiol.
- 10 Además, normalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin se emplea opcionalmente cualquier aceite suave no volátil, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o pueden usarse liposomas u otros sistemas microparticulados para dirigir el agente a los componentes sanguíneos o a uno o más órganos. En algunas realizaciones, el preparado inyectable estéril es una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua donde el principio activo está disuelto en la fase oleosa. En ciertas realizaciones, el principio activo se disuelve en primer lugar en una mezcla de aceite de soja y lecitina. A continuación, la solución oleosa se introduce en una mezcla de agua y glicerol y se procesa para formar una microemulsión. En realizaciones alternativas o adicionales, las soluciones o microemulsiones inyectables se introducen en el torrente sanguíneo del individuo mediante una inyección local rápida. Como alternativa, en algunas realizaciones, es ventajoso administrar la solución o microemulsión de manera que se mantenga una concentración circulante constante del presente compuesto. Para mantener dicha concentración constante, se utiliza un dispositivo de administración intravenosa continua. Un ejemplo de este dispositivo es la bomba intravenosa Deltec CADD-PLUS™ modelo 5400.
- 15 20 25 30 35 40 45
- En otras realizaciones, la composición farmacéutica se encuentra en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril para administración intramuscular y subcutánea. En realizaciones alternativas o adicionales, esta suspensión se formula usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y los agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. En algunas realizaciones, la preparación inyectable estéril es una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Además, normalmente se emplean aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, en algunas realizaciones, se emplea opcionalmente cualquier aceite suave no volátil, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, son útiles en la preparación de los inyectables.
- 40 45 50 55 60 65
- En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se preparan mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales, pero líquido a la temperatura rectal y por tanto, se derretirán en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, gelatina glicerinada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.
- Para uso tópico se usan cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc. que contienen un principio activo. Como se usa en el presente documento, la aplicación tópica incluye enjuagues bucales y gargarismos.
- En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos y dispositivos de administración intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Para su administración en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será continua en lugar de intermitente a lo largo de la pauta posológica.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende además una ciclodextrina. En algunas realizaciones, la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) en el intervalo de aproximadamente un 0,001 % a aproximadamente un 50 %. En otras realizaciones, la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) en el intervalo de aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 48 %. En otras realizaciones, la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) en el intervalo de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 45 %. En otras realizaciones, la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) en el intervalo de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 43 %. En otras realizaciones, la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) en el intervalo de aproximadamente un 15 % a aproximadamente un 40 %. En otras realizaciones, la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) en el intervalo de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 38 %. En otras realizaciones, la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) en el intervalo de aproximadamente un 22 % a aproximadamente un 37 %. En otras realizaciones, la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) en el intervalo de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 35 %. En una realización preferida, la ciclodextrina tiene una

concentración (p/v) en el intervalo de aproximadamente un 28 % a aproximadamente un 32 %.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan una composición que comprende además ciclodextrina, en donde la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) de aproximadamente el 15 %, 18 %, 20 %,

5 22 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 % o 38 % cuando el derivado de ciclodextrina es SBE7- $\beta$ -CD (Captisol®). En una realización, la ciclodextrina tiene una concentración (p/v) de aproximadamente el 30 % cuando el derivado de ciclodextrina es SBE7- $\beta$ -CD (Captisol®). En otra realización, el potenciador de la solubilidad tiene una concentración (p/v) de aproximadamente el 29,4 % cuando el derivado de ciclodextrina es SBE7- $\beta$ -CD (Captisol®).

10 Se conocen en la técnica derivados de ciclodextrina adicionales adecuados para su uso en las composiciones intravenosas descritas en el presente documento y se describen en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.134.127 y 5.376.645. Además, se describen a continuación ejemplos de derivados de ciclodextrinas adecuados.

15 Las ciclodextrinas y sus derivados adecuados útiles en ciertas realizaciones de las composiciones, los métodos y los kits descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, los descritos en Challa *et al.*, AAPS PharmSciTech 6(2): E329-E357 (2005), las Patentes de los Estados Unidos n.º 5.134.127, 5.376.645, 5.874.418. En algunas realizaciones, las ciclodextrinas o derivados de ciclodextrinas adecuados para su uso en ciertas realizaciones de las 20 composiciones, los métodos y los kits descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación,  $\alpha$ -ciclodextrinas,  $\beta$ -ciclodextrinas,  $\gamma$ -ciclodextrinas, derivados de SAE-CD (por ejemplo, SBE- $\alpha$ -CD, SBE- $\beta$ -CD, SBE1- $\beta$ -CD, SBE4- $\beta$ -CD, SBE7- $\beta$ -CD (Captisol®) y SBE- $\gamma$ -CD) (Cydex, Inc. Lenexa, KS), éteres de hidroxietilo, hidroxipropilo (incluidos los de 2 y 3-hidroxipropilo) y dihidroxipropilo, sus éteres mixtos correspondientes y éteres 25 mixtos adicionales con grupos metilo o etilo, tales como éteres de metilhidroxietilo, etilhidroxietilo y etilhidroxipropilo de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrina; y los derivados de maltosilo, glucosilo y maltotriosilo de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrina, que pueden 30 contener uno o más restos de azúcar, por ejemplo, glucosilo o diglucosilo, maltosilo o dimaltosilo, así como diversas mezclas de los mismos, por ejemplo, una mezcla de derivados de maltosilo y dimaltosilo. Los derivados de ciclodextrina específicos para su uso en el presente documento incluyen hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\beta$ -ciclodextrina, hidroxipropil- $\gamma$ -ciclodextrina, hidroxietil- $\gamma$ -ciclodextrina, dihidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina, glucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, glucosil- $\beta$ -ciclodextrina, diglucosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\alpha$ -ciclodextrina, maltosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltosil- $\gamma$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\beta$ -ciclodextrina, maltotriosil- $\gamma$ -ciclodextrina, dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina, dietil- $\beta$ -ciclodextrina, glucosil- $\alpha$ -ciclodextrina, glucosil- $\beta$ -ciclodextrina, diglucosil- $\beta$ -ciclodextrina, tri-O-metil- $\beta$ -ciclodextrina, tri-O-ethyl- $\beta$ -ciclodextrina, tri-O-butiril- $\beta$ -ciclodextrina, tri-O-valeril- $\beta$ -ciclodextrina y di-O-hexanoil- $\beta$ -ciclodextrina, así como 35 metil- $\beta$ -ciclodextrina y mezclas de las mismas, tales como maltosil- $\beta$ -ciclodextrina/dimaltosil- $\beta$ -ciclodextrina. Puede utilizarse cualquier procedimiento adecuado para preparar dichas ciclodextrinas, incluidos, por ejemplo, los procedimientos descritos en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.024.998. Otras ciclodextrinas adecuadas para su uso en ciertas realizaciones de las composiciones, los métodos y los kits descritos en el presente documento incluyen los derivados de carboxialquil tioéter, tales como ORG 26054 y ORG 25969 de ORGANON (AKZO-NOBEL), derivados del éter de hidroxibuteno de EASTMAN, derivados de éteres de sulfoalquil-hidroxialquilo, 40 derivados de éteres de sulfoalquil-alquilo y otros derivados, por ejemplo como se describen en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos n.º 2002/0128468, 2004/0106575, 2004/0109888 y 2004/0063663 o las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.610.671, 6.479.467, 6.660.804 o 6.509.323.

45 La hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina puede obtenerse de Research Diagnostics Inc. (Flanders, NJ). Los productos ilustrativos de hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina incluyen Encapsin® (grado de sustitución de ~4) y Molecusol® (grado de sustitución de ~8); sin embargo, también hay disponibles realizaciones que incluyen otros grados de sustitución.

50 Se encuentran disponibles dimetil ciclodextrinas de FLUKA Chemie (Buchs, CH) o Wacker (Iowa). Otras ciclodextrinas derivatizadas adecuadas para su uso incluyen ciclodextrinas derivatizadas hidrosolubles. Las ciclodextrinas derivatizadas hidrosolubles ilustrativas incluyen derivados carboxilados; derivados sulfatados; derivados alquilados; derivados hidroxialquilados; derivados metilados; y carboxi- $\beta$ -ciclodextrinas, por ejemplo, succinil- $\beta$ -ciclodextrina (SCD). Todos estos materiales pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y/o se encuentran disponibles comercialmente. Las ciclodextrinas derivatizadas adecuadas se divultan en Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry (Eds. Christopher J. Easton, Stephen F. Lincoln, Imperial College Press, Londres, R. U., 1999) y New Trends in Cyclodextrins and Derivatives (Ed. Dominique Duchene, Editions de Sante, París, Francia, 1991).

#### **Dosificación y regímenes de tratamiento**

60 En una realización, los inhibidores y agentes descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se usan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones. Los métodos para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en un individuo que necesite dicho tratamiento, implican la administración de composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento a dicho individuo.

65 En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento se administran para tratamientos

- profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y del curso de la enfermedad o afección, de la terapia previa, del estado de salud del paciente, del peso y de la respuesta a los fármacos y del criterio del médico responsable. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente mediante métodos que incluyen, pero sin limitación, un ensayo clínico de aumento de dosis y/o búsqueda de dosis.
- En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento se administran a un paciente susceptible o de otro modo en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección particular. Dicha cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, el peso y similares. Cuando se usa en pacientes, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, el trastorno o la afección, de la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el criterio juicio del médico tratante. Como también se describe en el presente documento, los tratamientos profilácticos incluyen administrar a un mamífero, que anteriormente había experimentado algún síntoma de la enfermedad que se esté tratando y que en la actualidad se encuentre en remisión, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para prevenir el retorno de los síntomas de la enfermedad o afección.
- En ciertas realizaciones en donde no mejora el estado del paciente, según el criterio del médico, la administración de los compuestos es crónica, es decir, durante un periodo de tiempo prolongado, que incluye durante el resto de vida del paciente para mejorar o de otro modo controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.
- En ciertas realizaciones en donde no mejora el estado de un paciente, la dosis de fármaco que se administra se reduce temporalmente o se suspende temporalmente durante un periodo de tiempo determinado (es decir, un "reposo farmacológico"). En realizaciones específicas, la duración del descanso farmacológico es de entre 1 día y 1 año, lo que incluye, solo a modo de ejemplo, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de la dosis durante un reposo farmacológico es, tan solo a modo de ejemplo, del 10 %-100 %, incluyendo tan solo a modo de ejemplo del 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % y 100 %.
- Una vez se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento, si fuese necesario. Posteriormente, en realizaciones específicas, se reduce la dosis o la frecuencia de administración o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene la mejora de la enfermedad, el trastorno o la afección. En ciertas realizaciones, sin embargo, el paciente necesita el tratamiento intermitente a largo plazo tras la reaparición de los síntomas.
- La cantidad de un agente concreto que corresponde a dicha cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la patología y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso, sexo) del sujeto u hospedador que necesite tratamiento, pero en cualquier caso se determina según las circunstancias particulares que rodean el caso, lo que incluye, por ejemplo, el agente específico que se esté administrando, la vía de administración, la afección que se esté tratando y el sujeto u hospedador que se esté tratando.
- Las dosis diarias adecuadas para los agentes activos son de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg, convenientemente administrados en dosis divididas, lo que incluye, pero sin limitación, hasta a cuatro veces al día o en forma de liberación prolongada. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral incluyen de aproximadamente 0,1 a 1000 mg de principio activo, de aproximadamente 0,1 a 500 mg de principio activo, de aproximadamente 1 a 250 mg de principio activo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg de principio activo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 75 mg de principio activo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg de principio activo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 mg de principio activo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg de principio activo o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg de principio activo. Dichas dosis se alteran opcionalmente dependiendo de diversas variables, no limitadas a la actividad del compuesto utilizado, el modo de administración, las necesidades de un individuo, la gravedad de la enfermedad o afección que se está tratando y el criterio del facultativo. En una realización, la dosis deseada se presenta de manera conveniente en una sola dosis o en dosis divididas administradas de manera simultánea o a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día.
- En una realización, las dosis adecuadas para el compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis o la cantidad de principio activo en la forma farmacéutica es menor o mayor que los intervalos indicados en el presente documento, en función de diversas variables con respecto a una pauta posológica individual. En diversas realizaciones, las dosis unitarias se alteran dependiendo de diversas variables que incluyen, pero sin limitación, la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección a tratar, el

modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se está tratando y el criterio del facultativo.

- 5 En algunas realizaciones, la dosis del inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, derivado de benzopirano) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg o aproximadamente 10 mg/kg. En algunos casos, la dosis del inhibidor de la fosforilación oxidativa se reduce a un nivel al cual el inhibidor de la fosforilación oxidativa es eficaz en combinación con el inhibidor glucolítico. En algunas realizaciones, la dosis reducida es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente: 9 mg/kg, 10 mg/kg, 8 mg/kg, 7 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg o 1 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosis reducida es de aproximadamente 5 mg/kg. En algunas realizaciones, se reduce la frecuencia de administración del inhibidor de la fosforilación oxidativa, ya sea de manera independiente o junto con, la reducción en la dosis del inhibidor de la fosforilación oxidativa.
- 10 15 En algunas realizaciones, la dosis de sorafenib (Nexavar) es de 400 mg dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis de sunitinib (Sutent) es de 50 mg al día durante 4 semanas, seguido de 2 semanas de descanso. En algunas realizaciones, la dosis de pazopanib es de 800 mg al día. En algunas realizaciones, la dosis de axitinib es de 5 mg dos veces al día. En algunos casos, la dosis de mantenimiento de axitinib es de 2 a 10 mg dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis de regorafenib es de 160 mg una vez al día durante 21 días en cada ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, la dosis de cabozantinib es de 140 mg una vez al día. En algunas realizaciones, la dosis de temsirolimus es de 25 mg mediante infusión i.v. a lo largo de un periodo de 30 a 60 minutos una vez a la semana. En algunas realizaciones, la dosis de everolimus es de 10 mg al día. En algunas realizaciones, la dosis de erlotinib es de 150 mg al día. En algunas realizaciones, la dosis de nintedanib es de 150 mg. En algunas realizaciones, la dosis de nintedanib es de 150 mg dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis de dovitinib es de aproximadamente 500 mg/kg, con 5 días de administración y 2 de descanso en ciclos de 28 días. En algunas realizaciones, la dosis de dovitinib es de aproximadamente 250 mg/kg, con 5 días de administración y 2 de descanso en ciclos de 28 días. En algunas realizaciones, la dosis de dovitinib es de aproximadamente 400 mg/kg, con 5 días de administración y 2 de descanso en ciclos de 28 días.
- 20 25 30 35 En el presente documento se describen realizaciones adicionales en las que la cantidad eficaz del compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo: (a) se administra por vía sistémica al individuo; y/o (b) se administra por vía oral al individuo; y/o (c) se administra por vía intravenosa al individuo; y/o (d) se administra mediante inyección al individuo; y/o (e) se administra por vía tópica al individuo; y/o (f) se administra por vía no sistémica o local al individuo.
- 40 45 En el presente documento también se describen realizaciones adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad eficaz del compuesto, incluidas realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra de manera continua o intermitente: tal como en una sola dosis; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al individuo cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al individuo cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al individuo cada 24 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método comprende un periodo de reposo farmacológico, en donde se suspende temporalmente la administración del compuesto o se reduce temporalmente la dosis del compuesto que se está administrando; al final del periodo de reposo farmacológico, se reinicia la administración del compuesto. En una realización, la duración del periodo de reposo farmacológico varía de 1 día a 1 año.
- 50 55 60 65 En algunas realizaciones, el inhibidor de la fosforilación oxidativa (por ejemplo, derivado de benzopirano) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un sujeto tres veces por semana y el inhibidor glucolítico se administra al sujeto 5 días por semana (por ejemplo, de lunes a viernes).
- En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas aquí descritas se presentan en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración independiente de dosis precisas. En una forma farmacéutica unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas de uno o más principios activos. En algunas realizaciones, la dosis unitaria se presenta en forma de envase que contiene cantidades individuales de la formulación. Ejemplos no limitantes son los comprimidos o cápsulas envasadas y los polvos en viales o ampollas. En algunas realizaciones, las composiciones acuosas en suspensión se presentan en envases monodosis no recerrables. Como alternativa, se utilizan envases recerrables multidosis, en cuyo caso es habitual incluir un conservante en la composición. Solamente a modo de ejemplo, las formulaciones para inyección parenteral se presentan en una forma farmacéutica unitaria, que incluye, pero sin limitación, ampollas o envases multidosis, con un conservante añadido.
- Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), o un enantiómero del mismo, como se describe en el presente documento, para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor glucolítico, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento.

Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), o un enantiómero del mismo, como se describe en el presente documento y un inhibidor glucolítico, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento.

1

Algunas realizaciones proporcionan una composición farmacéutica que comprende un inhibidor glucolítico para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de (I), (II), (III) o (IV), o un enantiómero del mismo, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento.

Algunas realizaciones preferidas incluyen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor glicolítico, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones preferidas, se proporciona una composición farmacéutica que comprende *d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor glicolítico, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis, como se describe en el presente documento.

25 Algunas realizaciones preferidas incluyen una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) y un inhibidor glicolítico, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones preferidas, la composición farmacéutica comprende *d*-*cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol y un inhibidor glicolítico, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis, como se describe en el presente documento. En 30 algunas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120).

Algunas realizaciones preferidas incluyen una composición farmacéutica que comprende una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis, como se describe en el presente documento, para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones preferidas, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis, como se describe en el presente documento, para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende *d*-*cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis en combinación con una composición farmacéutica que comprende un isómero *d* de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se describe en el presente documento, en al menos o más de un, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9% de exceso enantiomérico para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis, como se describe en el presente documento, para su combinación con una composición farmacéutica que comprende *d*-*cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol en al menos o más de un, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9% de exceso enantiomérico para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es nifedanib (BIRE 1120).

Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), o un enantiómero del mismo, como se describe en el presente documento, para la fabricación de un medicamento para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor glicolítico, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120).

65 Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan el uso de un compuesto de fórmula (I), (II),  
(III) o (IV), o un enantiómero del mismo, como se describe en el presente documento y un inhibidor glucolítico, para

la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento.

- 5 Algunas realizaciones descritas en el presente documento proporcionan el uso de un inhibidor glicolítico para la fabricación de un medicamento para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de (I), (II), (III) o (IV), o un enantiómero del mismo, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento.

10 Algunas realizaciones preferidas incluyen el uso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV) para la fabricación de un medicamento para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un inhibidor glicolítico, como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. El medicamento comprende *d*-*cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol. En algunas realizaciones, el inhibidor glicolítico es una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120).

15 Algunas realizaciones preferidas incluyen el uso de una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis, como se describe en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se describe en el presente documento, para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones preferidas, el medicamento es para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende *d*-*cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, el medicamento comprende una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende un isómero *d* de un compuesto de fórmula (I), (II), (III) o (IV), como se describe en el presente documento, en al menos o más de un, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de exceso enantiomérico para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, en donde el medicamento comprende una hexocinasa, un inhibidor de deshidrogenasa láctica, un inhibidor de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o un inhibidor de la angiogénesis, como se describe en el presente documento, es para su uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende *d*-*cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol en al menos o más de un, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 88 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 % de exceso enantiomérico para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a la desregulación de la proliferación celular, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el inhibidor de la angiogénesis es nintedanib (BIBF 1120).

## Ejemplos

Los ejemplos a continuación se proporcionan con fines únicamente ilustrativos.

- 45 **Materiales y métodos**

Modelos de ratón. Se obtuvieron ratones PyMT [FVB/NTg(MMTV-PyVT)<sup>634Mul/J</sup>] de W. Muller (McMaster University, Ontario, Canadá). Los C57BL/6JOlaHsd se obtuvieron del animalario del CNIO (Madrid, España). Se adquirieron 50 ratones desnudos atípicos hembra de cuatro a 6 semanas de edad (Hsd: Athymic Nude-Foxn1nu) de Charles River Laboratories (España). Pulum24 PDX fue amablemente proporcionado por el Dr. Manuel Hidalgo. Los tumores se implantaron por vía subcutánea en la parte baja de la espalda de los ratones atípicos Nude-Foxn1nu, y se realizaron pases de ratón a ratón para obtener las cohortes de animales experimentales.

55 Tratamientos con animales. La asignación de los tratamientos se efectuó aleatoriamente usando números aleatorios generados por ordenador ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)). El investigador que realizó las mediciones del tumor no conocía la asignación del tratamiento. El tratamiento comenzó con los diferentes fármacos a las 7 semanas de edad (T0). Los animales fueron tratados con una pauta continua, como en una situación clínica. Los cambios adaptativos que se produjeron durante el tratamiento se controlaron durante el transcurso temporal: T0, T1 (semana 60 1 de tratamiento) y Tfin. El parámetro de eficacia estudiado fue la inhibición del crecimiento tumoral (TGI) en el momento cuando los animales tratados alcanzaron el criterio de valoración de eutanasia humanitaria (Tfin).

65 Se administraron nintedanib (BIBF) y regorafenib (Rego) a razón de 85 y 10 mg/kg/d, respectivamente, mediante sonda oral de lunes a viernes. El compuesto 5 (ME) se administró a 50 mg/kg por vía intraperitoneal tres veces a la semana. Dovitinib (Dovi) se preparó fresco en agua a pH 2,5 y se administró mediante sonda oral a razón de 40 mg/kg/d de lunes a viernes.

**Mediciones del tumor y efectos de las combinaciones de tratamientos.** Las dimensiones del tumor se midieron una vez a la semana usando calibres. Los volúmenes tumorales se calcularon usando la fórmula  $V = (D \times d^2)/2 \text{ mm}^3$ , donde  $D$  es el diámetro mayor  $d$  es el diámetro menor; todas las mediciones se efectuaron en milímetros. Se midieron en cada animal todos los tumores que surgieron en las glándulas mamarias. Para calcular la TGI, se usó la fórmula a continuación:  $\text{TGI} = [1 - (TF/T0)A/(TF/T0)V] \times 100$ , donde  $TF$  es el punto temporal analizado,  $T0$  es el tiempo inicial,  $A$  es el fármaco correspondiente y  $V$  es el vehículo.

Para las combinaciones de tratamientos, los umbrales de los efectos antagónicos, aditivos o sinérgicos se calcularon como sigue:  $TA = Fa + Fb(1 - Fa)$ , donde  $Fa$  es el valor de TGI relativa (de 0 a 1) en un punto temporal dado para el primer fármaco y  $Fb$  es el valor de TGI relativa en el mismo punto de tiempo para el segundo fármaco. Las variaciones  $\pm 15\%$  del umbral aditivo se consideran el resultado de interacciones farmacológicas aditivas; las combinaciones que ejercen  $<85\%$  del efecto aditivo predicho se consideran indiferentes (y las inferiores al 70% son antagonistas); las combinaciones que ejercen  $>115\%$  del umbral predicho para el efecto aditivo son sinérgicas.

#### Ejemplo 1: Modelo de ratón de cáncer de mama

Los ratones FVB-PyMT, utilizados como modelo de ratón genéticamente diseñado para el cáncer de mama, fueron tratados en la primera aparición del crecimiento de células tumorales con nintedanib (figura 1). Al alcanzar casi el tamaño para el sacrificio (10 semanas), la cohorte de animales se dividió en dos; una cohorte recibió nintedanib más el compuesto 5 (BIBF-BIBF+ME) y la otra fue tratada con nintedanib continuado (BIBF-BIBF) solo. La exposición crónica a nintedanib condujo a la resistencia de las células tumorales a pesar de un retraso inicial en el crecimiento del tumor, lo que sugiere que la resistencia adquirida se caracterizó por un cambio de un metabolismo principalmente glucolítico a un metabolismo principalmente mitocondrial. Los animales tratados con nintedanib + compuesto 5 experimentaron una regresión tumoral sostenida.

#### Ejemplo 2: Modelo de ratón de cáncer de mama (nintedanib + compuesto 5)

Los ratones FVB-PyMT fueron tratados en la primera aparición del crecimiento de células tumorales con vehículo, nintedanib (BIBF1120), compuesto 5 (ME) o la combinación de nintedanib + compuesto 5 (BIBF + ME). Los animales tratados con la combinación de nintedanib + compuesto 5 experimentaron una inhibición sostenida del crecimiento tumoral (figura 2).

#### Ejemplo 3: Modelo de ratón de cáncer de mama (dovitinib + compuesto 5)

Los ratones FVB-PyMT (modelo de cáncer de mama) fueron tratados en la primera aparición del crecimiento de células tumorales con vehículo, dovitinib (Dovi), compuesto 5 (ME) o la combinación de dovitinib + compuesto 5 (Dovi + ME). Los animales tratados con la combinación de dovitinib + compuesto 5 experimentaron una inhibición sostenida del crecimiento tumoral (figura 3).

#### Ejemplo 4: Modelo de ratón de cáncer de mama (regorafenib + compuesto 5)

Los ratones FVB-PyMT (modelo de cáncer de mama) fueron tratados en la primera aparición del crecimiento de células tumorales con vehículo, regorafenib (Rego), compuesto 5 (ME) o la combinación regorafenib + compuesto 5 (Rego + ME). El regorafenib como monoterapia careció de eficacia. Los animales tratados con la combinación de regorafenib + compuesto 5 experimentaron una inhibición del crecimiento tumoral sostenida (figura 4).

#### Ejemplo de referencia 5: Modelo de ratón de cáncer de pulmón

Se utilizó un modelo de xenoinjerto de ratón (Pulm024) como modelo de cáncer no microcítico de pulmón. Pulm024 es un xenoinjerto procedente de paciente (PDX) de cáncer de pulmón. El PDX es un adenocarcinoma de pulmón, mutante para KRAS y de tipo silvestre para EGFR, que representa la variante más frecuente del cáncer de pulmón. El análisis de la inhibición del crecimiento tumoral demostró que el nintedanib por sí solo era capaz de retrasar el crecimiento del tumor, pero la combinación de nintedanib (BIBF) más el compuesto 5 (ME) suprimió completamente el crecimiento del tumor (figura 5).

#### Ejemplo de referencia 6: Modelo de ratón de cáncer de pulmón

Se usó un modelo de xenoinjerto de ratón (ECB1) como modelo de cáncer escamocelular pulmonar. El análisis de la inhibición del crecimiento tumoral se completó después de la monoterapia con vehículo, nintedanib y compuesto 5 y la politerapia con nintedanib y compuesto 5. El análisis de inhibición del crecimiento tumoral demostró que el tratamiento combinado de nintedanib y el compuesto 5 retrasaba significativamente el crecimiento tumoral (figura 6).

#### Ejemplo de referencia 7: Tratamiento combinado para el cáncer de ovario

Ensayo clínico en seres humanos para evaluar la seguridad y/o la eficacia del tratamiento combinado para el cáncer

de ovario

Objetivo: Comparar la seguridad y la farmacocinética de la administración del compuesto 5 y nintedanib.

- 5 Diseño del estudio: Este estudio será un estudio de fase I, monocéntrico, abierto y aleatorizado de aumento de la dosis, seguido de un estudio de fase II en pacientes con cáncer de ovario. Los pacientes no deben haberse expuesto al compuesto 5 antes de entrar en el estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer en las 2 semanas previas al comienzo del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y terapia biológica como anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas al tratamiento previo. En todos los sujetos se evalúa la seguridad y se realizan todas las extracciones de sangre para los análisis farmacocinéticos según lo previsto. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.
- 10 15 Fase I: Los pacientes reciben el compuesto 5 por vía i.v. (10 mg/kg) en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Las dosis del compuesto 5 pueden mantenerse o modificarse en función de la toxicidad, según las evaluaciones que se indican a continuación. Los pacientes reciben nintedanib (150 mg) por vía oral (PO) dos veces al día (BID) en los días 1-28. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Las cohortes de 3 a 6 pacientes reciben dosis crecientes del compuesto 5 y de nintedanib hasta que se determina la dosis máxima tolerada (DMT) del compuesto 5 y de nintedanib. La DMT se define como la dosis anterior a la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de acuerdo con las definiciones y las normas establecidas por la Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 3.0 (9 de agosto de 2006).
- 20 25 Fase II: Los pacientes reciben el compuesto 5 y nintedanib como en la fase I a la DMT determinada en la fase I. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 ciclos de terapia del estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 ciclos adicionales. Los pacientes que mantengan la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 ciclos de la terapia del estudio pueden recibir 6 ciclos adicionales en el momento 30 de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

#### **Ejemplo de referencia 8: Tratamiento combinado para el cáncer microcítico de pulmón**

35 Ensayo clínico en seres humanos para evaluar la seguridad y/o la eficacia del tratamiento combinado para el cáncer de microcítico de pulmón

Objetivo: Comparar la seguridad y la farmacocinética de la administración de compuesto 5 y nintedanib.

- 40 Diseño del estudio: Este estudio será un estudio de fase I, monocéntrico, abierto y aleatorizado de aumento de la dosis, seguido de un estudio de fase II en pacientes con cáncer microcítico de pulmón. Los pacientes no deben haberse expuesto al compuesto 5 antes de entrar en el estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer en las 2 semanas previas al comienzo del ensayo, con la excepción de nintedanib. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y terapia biológica como anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas al tratamiento previo. En todos los sujetos se evalúa la seguridad y se realizan todas las extracciones de sangre para los análisis farmacocinéticos según lo previsto. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.
- 45 50 Fase I: Los pacientes reciben el compuesto 5 por vía i.v. (10 mg/kg) en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Las dosis del compuesto 5 pueden mantenerse o modificarse en función de la toxicidad, según las evaluaciones que se indican a continuación. Los pacientes reciben nintedanib (150 mg) por vía oral (PO) dos veces al día (BID) en los días 1-28. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Las cohortes de 3 a 6 pacientes reciben dosis crecientes del compuesto 5 y de nintedanib hasta que se determina la dosis máxima tolerada (DMT) del compuesto 5 y de nintedanib. La DMT se define como la dosis anterior a la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de acuerdo con las definiciones y las normas establecidas por la Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 3.0 (9 de agosto de 2006).

- 55 60 Fase II: Los pacientes reciben el compuesto 5 y nintedanib como en la fase I a la DMT determinada en la fase I. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 ciclos de terapia del estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 ciclos adicionales. Los pacientes que mantengan la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 ciclos de la terapia del estudio pueden recibir 6 ciclos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

**Ejemplo 9: Tratamiento combinado para el cáncer de mama**

Ensayo clínico en seres humanos para evaluar la seguridad y la eficacia del compuesto 5 y nintedanib para el tratamiento del cáncer de mama

- 5 Diseño del estudio: Este estudio será de fase II en pacientes con cáncer de mama. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer en las 2 semanas previas al comienzo del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y terapia biológica como anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas al tratamiento previo. En todos los sujetos se evalúa la seguridad y se realizan todas las extracciones de sangre para los análisis farmacocinéticos según lo previsto. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

- 10 Fase II: Los pacientes reciben el compuesto 5 por vía i.v. (10 mg/kg) en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes reciben nintedanib (150 mg) por vía oral (PO) dos veces al día (BID) en los días 1-28. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Despues de completar 2 ciclos de terapia del estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 ciclos adicionales. Los pacientes que mantengan la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 ciclos de la terapia del estudio pueden recibir 6 ciclos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

- 15 20 Toma de muestras de sangre. Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del compuesto 5. Las muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas se obtienen unos 10 minutos antes de la dosis y aproximadamente en los siguientes momentos después de la misma: días 1, 8, 15 y 22. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se envían en nieve carbónica.

- 25 Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y en los días 1, 8, 15 y 22. Los parámetros farmacocinéticos se calculan por métodos independientes del modelo en un sistema informático VAX 8600 de Digital Equipment Corporation utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ( $C_{máx}$ ); tiempo hasta concentración sérica máxima ( $t_{máx}$ ); área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre ( $ABC_{0-72}$ ) calculado con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ), calculada a partir de la tasa de eliminación constante. La constante de la tasa de eliminación se estima por regresión lineal de los puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal del gráfico log-lineal de concentración-tiempo. La media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada tratamiento. Se calcula la relación de las medias de los parámetros (formulación conservada/formulación no conservada).

- 30 35 40 45 50 Respuesta de los pacientes a la terapia combinada: La respuesta del paciente se evalúa mediante imágenes con rayos X, exploraciones por TC, resonancia magnética y las imágenes se realizan antes de comenzar el estudio y al final del primer ciclo, con imágenes adicionales realizadas cada cuatro semanas o al final de los ciclos posteriores. Las modalidades de imágenes se eligen según el tipo de cáncer y la viabilidad/disponibilidad, y se utiliza la misma modalidad de imágenes para tipos de cáncer similares, así como a lo largo del curso de estudio de cada paciente. Las tasas de respuesta se determinan utilizando los criterios RECIST. (Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2 de febrero de 2000; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). Los pacientes también se someten a una biopsia de cáncer/tumor para evaluar los cambios en el fenotipo de células cancerosas progenitoras y el crecimiento clonogénico por citometría de flujo, transferencia de Western e IHC, y para cambios en citogenética por FISH. Despues de completar el tratamiento del estudio, los pacientes son seguidos periódicamente durante 4 semanas.

**Ejemplo de referencia 10: Tratamiento combinado para el cáncer de ovario**

- 55 Ensayo clínico en seres humanos para evaluar la seguridad y/o la eficacia del tratamiento combinado para el cáncer de ovario y pulmón

Objetivo: Comparar la seguridad y la farmacocinética de la administración de Trilexium™ y nintedanib.

- 60 65 Diseño del estudio: Este estudio será un estudio de fase I, monocéntrico, abierto y aleatorizado de aumento de la dosis, seguido de un estudio de fase II en pacientes con cáncer microcítico de pulmón. Los pacientes no deben haberse expuesto a Trilexium™ antes de entrar en el estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer en las 2 semanas previas al comienzo del ensayo, con la excepción de nintedanib. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y terapia biológica como anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas al tratamiento previo. En todos los sujetos se evalúa la seguridad y se realizan todas las extracciones de sangre para los análisis farmacocinéticos según lo previsto. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética

institucional y el consentimiento del paciente.

Fase I: Los pacientes reciben Trilexium™ los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días inyectado por vía intraperitoneal en la cavidad abdominal. Las dosis de Trilexium™ pueden mantenerse o modificarse en función de la toxicidad, según las evaluaciones que se indican a continuación. Los pacientes reciben nintedanib (150 mg) por vía oral (PO) dos veces al día (BID) en los días 1-28. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Las cohortes de 3 a 6 pacientes reciben dosis crecientes de Trilexium™ y de nintedanib hasta que se determina la dosis máxima tolerada (DMT) de Trilexium™ y de nintedanib. La DMT se define como la dosis anterior a la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de acuerdo con las definiciones y las normas establecidas por la Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 3.0 (9 de agosto de 2006).

Fase II: Los pacientes reciben Trilexium™ y nintedanib como en la fase I a la DMT determinada en la fase I. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 ciclos de terapia del estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 ciclos adicionales. Los pacientes que mantengan la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 ciclos de la terapia del estudio pueden recibir 6 ciclos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

#### **Ejemplo de referencia 11: Tratamiento combinado para el carcinoma de células renales**

Ensayo clínico en seres humanos para evaluar la seguridad y la eficacia del compuesto 5 y sorafenib (Nevaxar) para el tratamiento del carcinoma de células renales

Diseño del estudio: Este estudio será un estudio de fase II en pacientes con carcinoma de células renales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas al tratamiento previo. En todos los sujetos se evalúa la seguridad y se realizan todas las extracciones de sangre para los análisis farmacocinéticos según lo previsto. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase II: Los pacientes reciben el compuesto 5 por vía i.v. (10 mg/kg) en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes reciben 400 mg de sorafenib (dos comprimidos de 200 mg) por vía oral (PO) dos veces al día (BID), ya sea una hora antes o dos horas después de las comidas en los días 1-28. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 ciclos de terapia del estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 ciclos adicionales. Los pacientes que mantengan la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 ciclos de la terapia del estudio pueden recibir 6 ciclos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

#### **Ejemplo de referencia 12: Tratamiento combinado para el carcinoma hepático**

Ensayo clínico en seres humanos para evaluar la seguridad y la eficacia del compuesto 5 y sorafenib (Nevaxar) para el tratamiento del carcinoma hepático

Diseño del estudio: Este estudio será un estudio de fase II en pacientes con carcinoma hepático. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas al tratamiento previo. En todos los sujetos se evalúa la seguridad y se realizan todas las extracciones de sangre para los análisis farmacocinéticos según lo previsto. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase II: Los pacientes reciben el compuesto 5 por vía i.v. (10 mg/kg) en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes reciben 400 mg de sorafenib (dos comprimidos de 200 mg) por vía oral (PO) dos veces al día (BID), ya sea una hora antes o dos horas después de las comidas en los días 1-28. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 ciclos de terapia del estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 ciclos adicionales. Los pacientes que mantengan la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 ciclos de la terapia del estudio pueden recibir 6 ciclos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

#### **Ejemplo de referencia 13: Tratamiento combinado para el cáncer de ovario**

Ensayo clínico en seres humanos para evaluar la seguridad y/o la eficacia del tratamiento combinado para el cáncer de ovario

Objetivo: Comparar la seguridad y la farmacocinética de la administración del compuesto 5 y dovitinib.

Diseño del estudio: Este estudio será un estudio de fase I, monocéntrico, abierto y aleatorizado de aumento de la dosis, seguido de un estudio de fase II en pacientes con cáncer de ovario. Los pacientes no deben haberse expuesto al compuesto 5 antes de entrar en el estudio. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer en las 2 semanas previas al comienzo del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y terapia biológica como anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas al tratamiento previo. En todos los sujetos se evalúa la seguridad y se realizan todas las extracciones de sangre para los análisis farmacocinéticos según lo previsto. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase I: Los pacientes reciben el compuesto 5 por vía i.v. (10 mg/kg) en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Las dosis del compuesto 5 pueden mantenerse o modificarse en función de la toxicidad, según las evaluaciones que se indican a continuación. Los pacientes reciben dovitinib (500 mg/kg) por vía oral (PO) con 5 de administración y 2 de descanso en ciclos de 28 días. Los ciclos se repiten cada 28 días en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Las cohortes de 3 a 6 pacientes reciben dosis crecientes del compuesto 5 y de dovitinib hasta que se determina la dosis máxima tolerada (DMT) del compuesto 5 y de dovitinib. La DMT se define como la dosis anterior a la que 2 de 3 o 2 de 6 pacientes experimentan toxicidad limitante de la dosis. Las toxicidades limitantes de la dosis se determinan de acuerdo con las definiciones y las normas establecidas por la Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 3.0 (9 de agosto de 2006).

Fase II: Los pacientes reciben el compuesto 5 y dovitinib como en la fase I a la DMT determinada en la fase I. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 ciclos de terapia del estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 ciclos adicionales. Los pacientes que mantengan la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 ciclos de la terapia del estudio pueden recibir 6 ciclos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

#### **Ejemplo 14: Tratamiento combinado para el cáncer de mama**

Ensayo clínico en seres humanos para evaluar la seguridad y la eficacia del compuesto 5 y dovitinib para el tratamiento del cáncer de mama

Diseño del estudio: Este estudio será de fase II en pacientes con cáncer de mama. Los pacientes no deben haber recibido tratamiento para su cáncer en las 2 semanas previas al comienzo del ensayo. Los tratamientos incluyen el uso de quimioterapia, factores de crecimiento hematopoyético y terapia biológica como anticuerpos monoclonales. Los pacientes deben haberse recuperado de todas las toxicidades (hasta grado 0 o 1) asociadas al tratamiento previo. En todos los sujetos se evalúa la seguridad y se realizan todas las extracciones de sangre para los análisis farmacocinéticos según lo previsto. Todos los estudios se realizan con la aprobación del comité de ética institucional y el consentimiento del paciente.

Fase II: Los pacientes reciben el compuesto 5 por vía i.v. (10 mg/kg) en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días. Los pacientes reciben dovitinib (500 mg/kg) por vía oral (PO) con 5 de administración y 2 de descanso en ciclos de 28 días. El tratamiento se repite cada 4 semanas durante 2-6 ciclos en ausencia de progresión de la enfermedad o de toxicidad inaceptable. Después de completar 2 ciclos de terapia del estudio, los pacientes que logran una respuesta completa o parcial pueden recibir 4 ciclos adicionales. Los pacientes que mantengan la enfermedad estable durante más de 2 meses después de completar 6 ciclos de la terapia del estudio pueden recibir 6 ciclos adicionales en el momento de la progresión de la enfermedad, siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad originales.

Toma de muestras de sangre. Se extrae sangre en serie por punción venosa directa antes y después de la administración del compuesto 5. Las muestras de sangre venosa (5 ml) para la determinación de las concentraciones séricas se obtienen unos 10 minutos antes de la dosis y aproximadamente en los siguientes momentos después de la misma: días 1, 8, 15 y 22. Cada muestra de suero se divide en dos alícuotas. Todas las muestras de suero se almacenan a -20 °C. Las muestras de suero se envían en nieve carbónica.

Farmacocinética: Los pacientes se someten a la recogida de muestras de plasma/suero para la evaluación farmacocinética antes de comenzar el tratamiento y en los días 1, 8, 15 y 22. Los parámetros farmacocinéticos se calculan por métodos independientes del modelo en un sistema informático VAX 8600 de Digital Equipment Corporation utilizando la última versión del software BIOAVL. Se determinan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración sérica máxima ( $C_{máx}$ ); tiempo hasta concentración sérica máxima ( $t_{máx}$ ); área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo de sangre ( $ABC_{0-72}$ ) calculado con el uso de la regla trapezoidal lineal; y semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ), calculada a partir de la tasa de eliminación constante. La constante de la tasa de eliminación se estima por regresión lineal de los puntos de datos consecutivos en la región lineal terminal del gráfico log-lineal de concentración-tiempo. La media, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de los parámetros farmacocinéticos se calculan para cada

tratamiento. Se calcula la relación de las medias de los parámetros (formulación conservada/formulación no conservada).

- 5 Respuesta de los pacientes a la terapia combinada: La respuesta del paciente se evalúa mediante imágenes con rayos X, exploraciones por TC, resonancia magnética y las imágenes se realizan antes de comenzar el estudio y al final del primer ciclo, con imágenes adicionales realizadas cada cuatro semanas o al final de los ciclos posteriores. Las modalidades de imágenes se eligen según el tipo de cáncer y la viabilidad/disponibilidad, y se utiliza la misma modalidad de imágenes para tipos de cáncer similares, así como a lo largo del curso de estudio de cada paciente.
- 10 Las tasas de respuesta se determinan utilizando los criterios RECIST. (Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2 de febrero de 2000; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). Los pacientes también se someten a una biopsia de cáncer/tumor para evaluar los cambios en el fenotipo de células cancerosas progenitoras y el crecimiento clonogénico por citometría de flujo, transferencia de Western e IHC, y para cambios en citogenética por FISH. Después de completar el tratamiento del estudio, los pacientes son seguidos periódicamente durante 4 semanas.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que es *d-cis*-3-(4-hidroxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-8-metilcroman-7-ol, para su uso en un método de tratamiento del cáncer de mama,  
5 en donde el tratamiento comprende, además, la administración de un inhibidor glicolítico, en donde el inhibidor glicolítico es:  
nintedanib, dovitinib, regorafenib o bevacizumab.
2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor glicolítico es nintedanib.  
10
3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor glicolítico es dovitinib.
4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor glicolítico es regorafenib.  
15
5. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor glicolítico es bevacizumab.
6. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el cáncer de mama es refractario, insensible o resistente a la quimioterapia y/o al trasplante de células madre haploidénticas.  
20
7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el cáncer de mama es insensible o resistente al inhibidor glicolítico.
8. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto y el inhibidor glicolítico se administran de manera simultánea o secuencial.

**Fig. 1**

**Crecimiento tumoral**

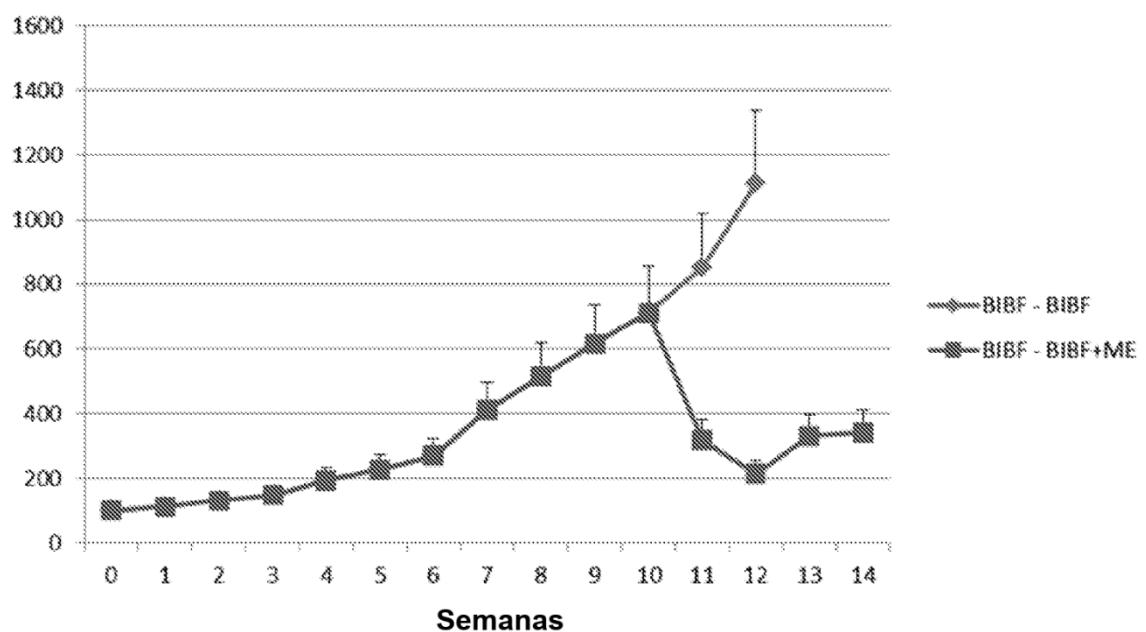


Fig. 2

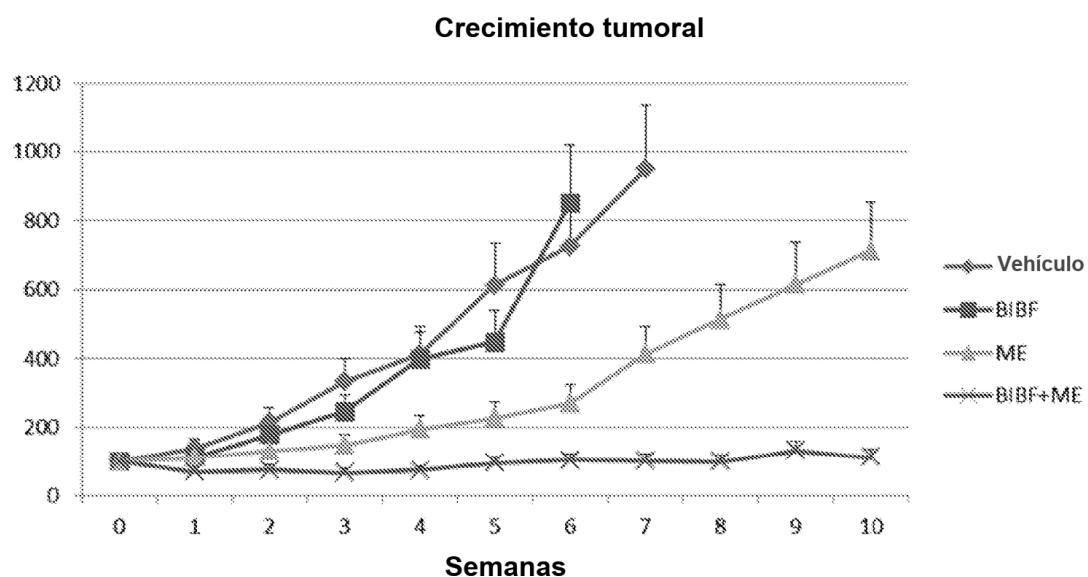


Fig. 3

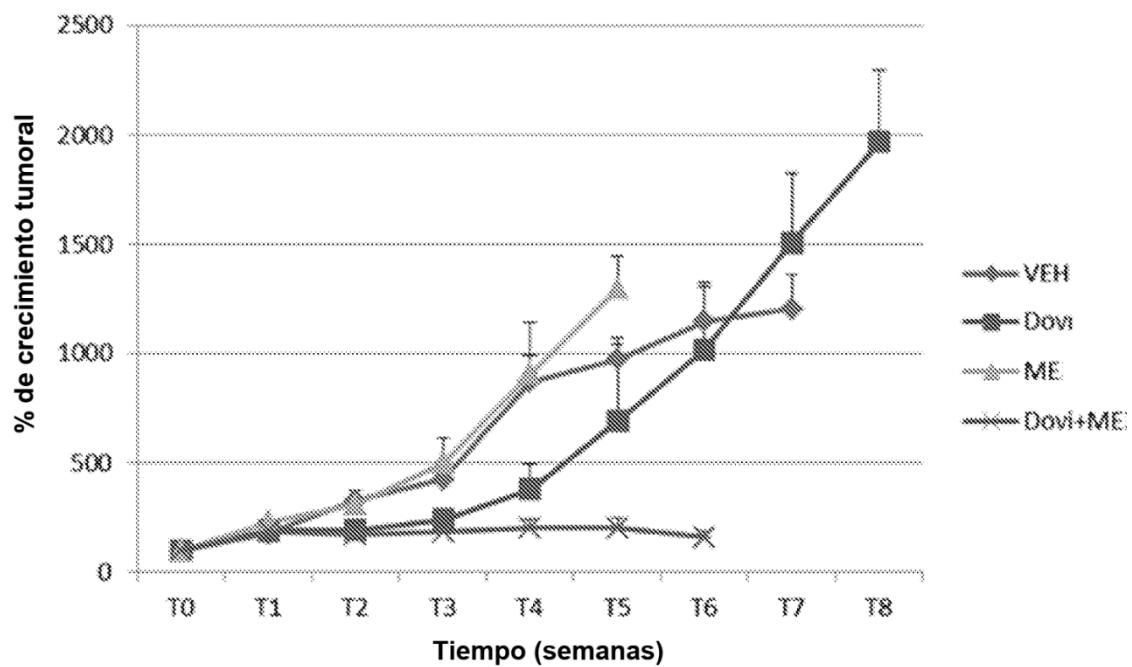
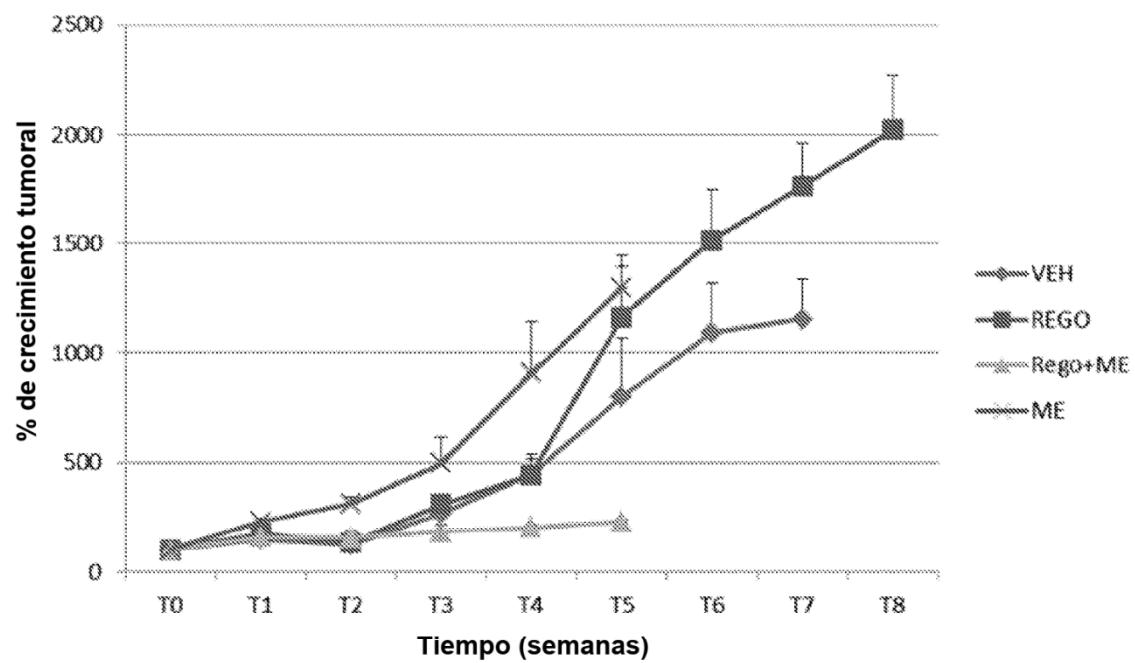


Fig. 4



**Fig. 5**

**Xenoinjerto de PULM024**

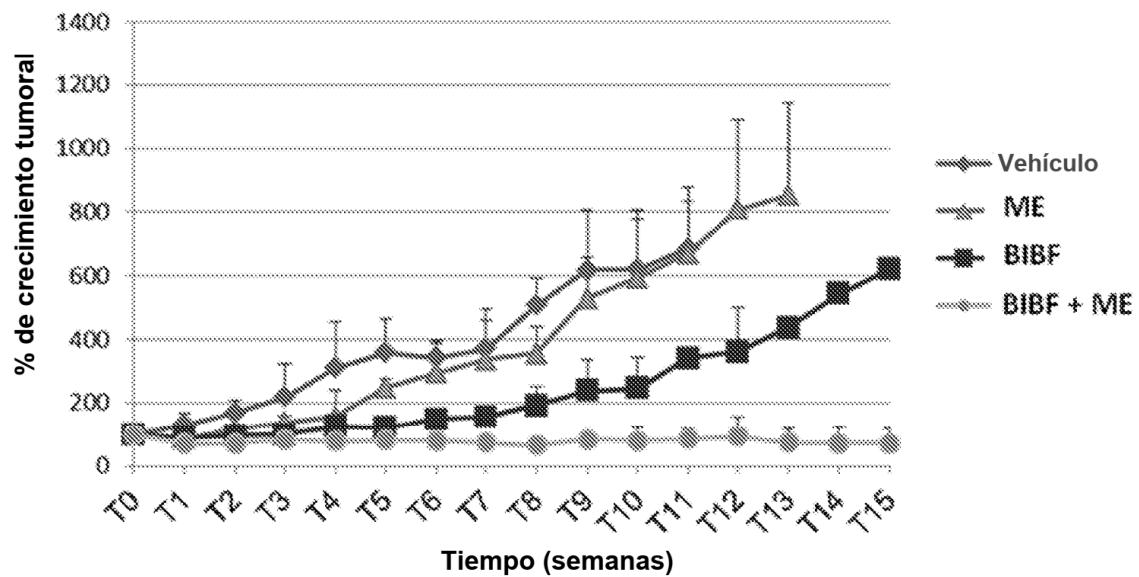


Fig. 6

