

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 973 442**

(51) Int. Cl.:

<b>C07D 213/73</b>	(2006.01)	<b>C07D 261/20</b>	(2006.01)
<b>C07D 317/64</b>	(2006.01)	<b>C07C 235/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 231/56</b>	(2006.01)	<b>C07D 271/113</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/30</b>	(2006.01)
<b>C07D 237/14</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/64</b>	(2006.01)
<b>C07D 237/16</b>	(2006.01)	<b>C07D 213/66</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/08</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/44</b>	(2006.01)
<b>C07D 241/18</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 261/08</b>	(2006.01)		

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2017 PCT/US2017/031360**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17193034**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2017 E 17723899 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 3452448**

(54) Título: **Moduladores de la vía integrada del estrés**

(30) Prioridad:

**05.05.2016 US 201662332278 P**

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

**20.06.2024**

(73) Titular/es:

**CALICO LIFE SCIENCES LLC (50.0%)  
1170 Veterans Boulevard  
South San Francisco, CA 94080, US y  
ABBVIE INC. (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**SIDRAUSKI, CARMELA;  
PLIUSHCHEV, MARINA;  
FROST, JENNIFER, M.;  
BLACK, LAWRENCE, A.;  
XU, XIANGDONG;  
SWEIS, RAMZI, FARATH;  
SHI, LEI;  
ZHANG, QINGWEI;  
TONG, YUNSONG;  
HUTCHINS, CHARLES, W.;  
CHUNG, SEUNGWON y  
DART, MICHAEL, J.**

(74) Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo**

**ES 2 973 442 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

Moduladores de la vía integrada del estrés

**Antecedentes**

En los metazoos, diversas señales de estrés convergen en un único acontecimiento de fosforilación en la serina 51 de un efecto común, el factor de inicio de la traducción eIF2α. Esta etapa la llevan a cabo cuatro eIF2α cinasas en las células de mamíferos: PERK, que responde a la acumulación de proteínas desplegadas en el retículo endoplásmico (RE), GCN2 a la inanición de aminoácidos y a la luz ultravioleta, PKR a la infección vírica y al estrés metabólico, y HRI a la deficiencia de hemo. Este conjunto de vías de transducción de señales se ha denominado "respuesta integrada al estrés" ("integrated stress response", ISR), ya que convergen en el mismo acontecimiento molecular. La fosforilación de eIF2α provoca una atenuación de la traducción con consecuencias que permiten a las células hacer frente a los distintos tipos de estrés (Wek, R.C. et al., Biochem. Soc. Trans. (2006), 34(pt. 1):7-11).

El eIF2 (que está formado por tres subunidades, α, β y γ) se une a GTP y al Met-ARNt iniciador para formar el complejo ternario (eIF2-GTP-Met-ARNt), que, a su vez, se asocia con la subunidad ribosómica 40S que barre la 5'UTR de los ARNm para seleccionar el codón AUG de inicio. Tras la fosforilación de su subunidad α, eIF2 se convierte en un inhibidor competitivo de su factor de intercambio de GTP (GEF), eIF2B (Hinnebusch, A.G. y Lorsch, J.R., Cold Spring Harbor Perspect. Biol. (2012), 4(10)). La unión estrecha y no productiva de eIF2 fosforilado a eIF2B impide que el complejo de eIF2 se cargue con GTP, bloqueando así la formación del complejo ternario y reduciendo el inicio de la traducción (Krishnamoorthy, T. et al., Mol. Cell. Biol. (2001), 21(15):5018-5030). Dado que eIF2B es menos abundante que eIF2, la fosforilación de solo una pequeña fracción del total de eIF2 tiene un enorme impacto en la actividad de eIF2B en las células.

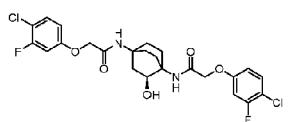
El eIF2B es una máquina molecular compleja, compuesta por cinco subunidades diferentes, de eIF2B1 a eIF2B5. El eIF2B5 cataliza la reacción de intercambio GDP/GTP y, junto con una subunidad parcialmente homóloga eIF2B3, constituye el "núcleo catalítico" (Williams, D.D. et al., J. Biol. Chem. (2001), 276:24697-24703). Las tres subunidades restantes (eIF2B1, eIF2B2 y eIF2B4) también son muy homólogas entre sí y forman un "subcomplejo regulador" que proporciona sitios de unión para el sustrato eIF2 de eIF2B (Dev, K. et al., Mol. Cell. Biol. (2010), 30:5218-5233). El intercambio de GDP por GTP en eIF2 está catalizado por su factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) especializado eIF2B. El eIF2B existe como decámero (B<sub>1</sub><sub>2</sub> B<sub>2</sub><sub>2</sub> B<sub>3</sub><sub>2</sub> B<sub>4</sub><sub>2</sub> B<sub>5</sub><sub>2</sub>) o dímero de dos pentámeros en las células (Gordiyenko, Y. et al., Nat. Commun. (2014), 5:3902; Wortham, N.C. et al., FASEB J. (2014), 28:2225-2237). Ciertas moléculas, tales como ISRIB, interactúan con la conformación de dímero del eIF2B y lo estabilizan, potenciando así la actividad GEF intrínseca y haciendo que las células sean menos sensibles a los efectos celulares de la fosforilación de eIF2α (Sidrauski, C. et al., eLife (2015), e07314; Sekine, Y. et al., Science (2015), 348:1027-1030). El documento US 2016/096800 describe compuestos y procedimientos útiles para modular los efectos traslacionales de la fosforilación de eIF2α, la respuesta integrada al estrés (ISR) y la respuesta a proteínas no plegadas (UPR); para tratar enfermedades; para aumentar la producción de proteínas y para mejorar la memoria a largo plazo.

Los productos terapéuticos de molécula pequeña que pueden modular la actividad de eIF2B pueden tener el potencial de atenuar la rama PERK de la UPR y la ISR general y, por lo tanto, pueden utilizarse en la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades, tales como una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica.

**40 SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

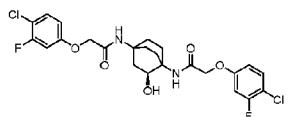
La presente invención presenta compuestos, composiciones y compuestos para su uso en la modulación de eIF2B (por ejemplo, activación de eIF2B) y la atenuación de la vía de señalización ISR. En algunas realizaciones, la presente invención presenta un modulador de eIF2B (por ejemplo, un activador de eIF2B) que comprende compuestos descritos en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos. En otras realizaciones, la presente invención presenta compuestos descritos en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, por ejemplo, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o trastorno asociado con una función alterada de eIF2B o componentes de la vía ISR (por ejemplo, la vía eIF2).

La presente invención proporciona un compuesto, en el que el compuesto es:

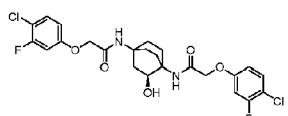


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es



- 5 En algunas realizaciones, el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de



10 El compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede formularse como una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Un compuesto o composición descrito en la presente memoria puede usarse en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o trastorno asociado con una función alterada de eIF2B o componentes de la vía ISR (p. ej., eIF2) en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición del mismo, a un individuo.

20 Un compuesto o composición descrito en la presente memoria puede ser para uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con la modulación (por ejemplo, una disminución) de la actividad o nivel de eIF2B, modulación (por ejemplo, una disminución) de la actividad o nivel de eIF2 $\alpha$ , modulación (por ejemplo, un aumento) de la fosforilación de eIF2 $\alpha$ , modulación (por ejemplo, un aumento) de la actividad de la vía de eIF2 $\alpha$  fosforilada, o modulación (por ejemplo, un aumento) de la actividad de ISR en un individuo, en el que el procedimiento comprende administrar el compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición del mismo, a un individuo. La enfermedad puede estar causada por una mutación en un gen o una secuencia proteica relacionada con un miembro de la vía de eIF2 (por ejemplo, la vía de señalización de eIF2 $\alpha$  o vía ISR).

#### **Descripción detallada de la invención**

30 La presente invención presenta los compuestos descritos en la presente memoria. Una composición o un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, cocrystal, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo puede usarse, por ejemplo, en la modulación (por ejemplo, activación) de eIF2B y la atenuación de la vía de señalización de ISR.

#### **Definiciones**

##### **Definiciones químicas**

35 Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos y expresiones químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>a</sup> ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen en general como se describe en la misma. Además, los principios generales de la química orgánica, así como las moléculas funcionales específicas y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>a</sup> edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

40 Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria tienen su significado convencional en las técnicas química y biológica. Las estructuras y fórmulas químicas expuestas en el presente documento se construyen según las reglas convencionales de la valencia química conocidas en las técnicas químicas.

45 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en diversas formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, un diastereómero o un isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas las mezclas racémicas y las mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse de las mezclas

por métodos conocidos por los expertos en la materia, incluida la cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques *et al.*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, Tetrahedron, 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención abarca además los compuestos descritos en el presente documento como isómeros individuales sustancialmente exentos de otros isómeros, y como alternativa, como mezclas de diversos isómeros.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente exento de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, está en exceso enantiomérico). En otras palabras, una forma "S" del compuesto está sustancialmente exenta de la forma "R" del compuesto y, por tanto, está en exceso enantiomérico de la forma "R". La expresión "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" indica que el compuesto contiene más del 75 % en peso, más del 80 % en peso, más del 85 % en peso, más del 90 % en peso, más del 91 % en peso, más del 92 % en peso, más del 93 % en peso, más del 94 % en peso, más del 95 % en peso, más del 96 % en peso, más del 97 % en peso, más del 98 % en peso, más del 99 % en peso, más del 99,5 % en peso o más del 99,9 % en peso del enantiómero. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

En las composiciones proporcionadas en la presente memoria, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente un 90 % de excipiente y aproximadamente un 10 % de compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto R enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente un 95 % en peso de compuesto R y, como máximo, aproximadamente un 5 % en peso de compuesto S en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente un 90 % de excipiente y aproximadamente un 10 % de compuesto S enantioméricamente puro. En ciertas realizaciones, el compuesto S enantioméricamente puro en dichas composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente un 95 % en peso de compuesto S y, como máximo, aproximadamente un 5 % en peso de compuesto R en peso total del compuesto. En ciertas realizaciones, el ingrediente activo puede formularse con poco o ningún excipiente o vehículo.

Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden comprender una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, el H puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D o deuterio) y <sup>3</sup>H (T o tritio); el C puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C; el O puede estar en cualquier forma isotópica, incluidas <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O; y similares.

Los artículos "un" y "una" se utilizan en la presente memoria para referirse a uno o a más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A título de ejemplo, "un análogo" se refiere a un análogo o a más de un análogo.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" engloba alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> y C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

Los siguientes términos y expresiones tienen los significados que se presentan a continuación y son útiles para comprender la descripción y el alcance previsto de la presente invención.

Un "contraión" o "contraíón aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado a un grupo amino cuaternario catiónico para mantener la neutralidad electrónica. Los ejemplos de contraíones incluyen iones haluro (por ejemplo, F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>), NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, iones sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-canforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1-ácido sulfónico-5-sulfonato, etano-1-ácido sulfónico-2-sulfonato y similares) e iones carboxilato (por ejemplo, acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, en función de los sustituyentes concretos que se encuentren en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente descripción contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente descripción contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, tales como acético, propiónico, isobutírico,

maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos, tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, 1977, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente descripción contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que el compuesto se convierta en sales de adición de bases o de ácidos. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la materia son adecuados para la presente invención. Las sales tienden a ser más solubles en agua o en otros disolventes prócticos que sus formas de base libre correspondientes. En otros casos, el preparado puede ser un polvo liofilizado en un primer tampón, por ejemplo, en histidina 1 mM-50 mM, sacarosa del 0,1 % al 2 % sacarosa, manitol del 2 % al 7 % en un intervalo de pH de 4,5 a 5,5, que se combina con un segundo tampón antes de su uso.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, tales como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye dichas sales. Los ejemplos de dichas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos, tales como el ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Las formas neutras de un compuesto se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido, y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las distintas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares.

Además de las formas de sal, la presente descripción proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descrito en la presente memoria son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, así como también en formas solvatadas, incluidas las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen en el ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "sal" se refiere a sales ácidas o básicas de los compuestos utilizados en los procedimientos descritos en la presente memoria. Los ejemplos ilustrativos de sales aceptables son sales de ácidos minerales (ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares), sales de ácidos orgánicos (ácido acético, ácido propiónico, ácido glutámico, ácido cítrico y similares), sales de amonio cuaternario (yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares).

Ciertos compuestos de la presente divulgación poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos, y los isómeros individuales se engloban dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos que son conocidos en la técnica por ser demasiado inestables como para poder ser sintetizados y/o aislados. La presente invención pretende incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)-, o (D)- y (L)- pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren en cuanto a la disposición estructural o configuración de los átomos.

El término «tautómero», tal y como se utiliza en la presente memoria, se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten con facilidad de una forma isomérica a otra.

Será evidente para un experto en la técnica que ciertos compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, estando todas estas formas tautoméricas de los compuestos dentro del alcance de la invención.

Los términos "tratar" o "tratamiento" se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora o prevención de una lesión, enfermedad, patología o afección, incluidos cualquier parámetro objetivo o subjetivo, tal como reducción; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, la patología o la afección sea más tolerable para el paciente; ralentización en la tasa de degeneración o declive; hacer que el punto final de degeneración sea menos

debilitante; mejora del bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas pueden basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluidos los resultados de un examen físico, de exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, ciertos procedimientos de la presente memoria tratan el cáncer (por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, mieloma múltiple, cánceres de células secretoras), 5 enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia frontotemporal), leucodistrofias (por ejemplo, enfermedad de la sustancia blanca evanescente, ataxia infantil con hipomielinización del SNC), disfunción cognitiva posquirúrgica, lesión cerebral traumática, lesión cerebral inducida por hipoxia, accidente cerebrovascular, lesión medular, síndromes de discapacidad intelectual, enfermedades inflamatorias, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades metabólicas o enfermedades o trastornos asociados 10 con una función alterada de eIF2B o de componentes de una vía de transducción de señales o de transmisión de señales, incluida la ISR y la disminución de la actividad de la vía de eIF2). Por ejemplo, ciertos procedimientos de la presente memoria tratan el cáncer disminuyendo o reduciendo o previniendo la aparición, el crecimiento, la metástasis 15 o la progresión del cáncer o disminuyendo un síntoma de cáncer; tratan la neurodegeneración mejorando el bienestar mental, aumentando la función mental, ralentizando la disminución de la función mental, disminuyendo la demencia, retrasando la aparición de demencia, mejorando las habilidades cognitivas, disminuyendo la pérdida de habilidades 20 cognitivas, mejorando la memoria, disminuyendo la degradación de la memoria, disminuyendo un síntoma de neurodegeneración o prolongando la supervivencia; tratan la enfermedad de la sustancia blanca evanescente reduciendo un síntoma de la enfermedad de la sustancia blanca evanescente o reduciendo la pérdida de sustancia blanca o reduciendo la pérdida de mielina o aumentando la cantidad de mielina o aumentando la cantidad de sustancia 25 blanca; tratan la ataxia infantil con hipomielinización del SNC disminuyendo un síntoma de la ataxia infantil con hipomielinización del SNC o aumentando el nivel de mielina o disminuyendo la pérdida de mielina; tratan un síndrome de discapacidad intelectual disminuyendo un síntoma del síndrome de discapacidad intelectual; tratan una enfermedad inflamatoria tratando un síntoma de la enfermedad inflamatoria; tratan una enfermedad musculoesquelética tratando 30 un síntoma de la enfermedad musculoesquelética; o tratan una enfermedad metabólica tratando un síntoma de la enfermedad metabólica. Los síntomas de una enfermedad, un trastorno o una afección descritos en la presente memoria (por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, o una afección o enfermedad asociada con una función alterada de eIF2B o de componentes en una vía de transducción de señales, incluida la vía de eIF2, la fosforilación de eIF2a o la vía ISR) serían conocidos o podrían ser determinados por un experto en la técnica. El término "tratar" y sus conjugaciones incluyen la prevención de una lesión, una patología, una afección o una enfermedad (por ejemplo, prevenir el desarrollo 35 de uno o más síntomas de una enfermedad, un trastorno o una afección descritos en el presente documento).

Una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para lograr un propósito declarado (por ejemplo, lograr el efecto para el que se administra, tratar una enfermedad, reducir la actividad enzimática, aumentar la actividad enzimática o reducir uno o más síntomas de una enfermedad o una afección). Un ejemplo de "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente 40 para contribuir al tratamiento, la prevención o la reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, que también podría denominarse "cantidad terapéuticamente eficaz". Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, por ejemplo, prevenir o retrasar la aparición (o reaparición) de una lesión, una enfermedad, una patología o una afección, o reducir la probabilidad de aparición (o reaparición) de una lesión, una enfermedad, una patología o una afección, o sus 45 síntomas. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente con la administración de una dosis, y puede aparecer solo tras la administración de una serie de dosis. Así, una cantidad profilácticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Las cantidades exactas dependerán de la finalidad del tratamiento y podrán ser determinadas por un experto en la materia mediante técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> edición, 2003, Gennaro, ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y los equivalentes gramaticales de esta expresión) significa la disminución de la gravedad o la frecuencia del síntoma o síntomas, o la eliminación del síntoma o síntomas.

El término "asociado" o la expresión "asociado a" en el contexto de una sustancia o actividad o función de una 50 sustancia asociada a una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria, por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una enfermedad o trastorno asociado con una función alterada de eIF2B o de componentes en una vía de transducción de señales, incluida la vía de eIF2, la fosforilación de eIF2a o la vía ISR) significa que la enfermedad está causada (total o parcialmente), o un síntoma de la enfermedad 55 está causado (total o parcialmente) por la sustancia o la actividad o función de la sustancia. Por ejemplo, un síntoma de una enfermedad o afección asociada con una función alterada de eIF2B puede ser un síntoma que surge (total o parcialmente) de una disminución de la actividad de eIF2B (por ejemplo, disminución de la actividad o de los niveles de eIF2B, aumento de la fosforilación de eIF2a o de la actividad de eIF2a fosforilado o reducción de la actividad de eIF2 o aumento de la actividad de la transducción de señales de eIF2a fosforilado o de la vía de transducción de señales ISR). Tal y como se utiliza en el presente documento, lo que se describe como asociado a una enfermedad, 60 si es un agente causal, podría ser una diana para el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, una enfermedad asociada a una disminución de la actividad de eIF2 o de la actividad de la vía de eIF2 puede tratarse con un agente (por ejemplo, un compuesto como se describe en el presente documento) eficaz para aumentar el nivel o la actividad

de eIF2 o de la vía de eIF2 o una disminución de la actividad de eIF2α fosforilado o de la vía ISR. Por ejemplo, una enfermedad asociada al eIF2α fosforilado puede tratarse con un agente (por ejemplo, compuesto como se describe en el presente documento) eficaz para disminuir el nivel de actividad del eIF2α fosforilado o un componente o efecto en una fase posterior del eIF2α fosforilado. Por ejemplo, una enfermedad asociada al eIF2α puede tratarse con un agente (por ejemplo, compuesto como se describe en el presente documento) eficaz para aumentar el nivel de actividad de eIF2 o de un componente o efecto en una fase posterior del eIF2.

"Control" o "experimento de control" se utiliza según su significado normal y se refiere a un experimento en el que los individuos o los reactivos del experimento se tratan como en un experimento paralelo, excepto por la omisión de un procedimiento, un reactivo o una variable del experimento. En algunos casos, el control se utiliza como patrón de comparación para evaluar los efectos experimentales.

"Poner en contacto" se utiliza según su significado normal y se refiere al procedimiento de permitir que al menos dos especies distintas (por ejemplo, compuestos químicos, incluidas biomoléculas, o células) se aproximen lo suficiente como para reaccionar, interactuar o tocarse físicamente. Debe apreciarse, sin embargo, que el producto de reacción resultante puede producirse directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un producto intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que puede producirse en la mezcla de reacción. La expresión "poner en contacto" puede incluir permitir que dos especies reaccionen, interactúen o se toquen físicamente, y las dos especies pueden ser un compuesto como se describe en el presente documento y una proteína o enzima (por ejemplo, eIF2B, eIF2α, o un componente de la vía de eIF2 o la vía ISR). En algunas realizaciones, el contacto incluye permitir que un compuesto descrito en el presente documento interactúe con una proteína o enzima que está implicada en una vía de transducción de señales (por ejemplo, eIF2B, eIF2α, o un componente de la vía de eIF2 o la vía ISR).

Tal y como se definen en la presente memoria, los términos "inhibición", "inhibir" y similares con respecto a una interacción proteína-inhibidor (por ejemplo, antagonista) significan afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la actividad o la función de la proteína en relación con la actividad o la función de la proteína en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a la reducción de una enfermedad o de los síntomas de una enfermedad. En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una vía de transducción de señales o vía de transmisión de señales. Así, la inhibición incluye, al menos en parte, el bloqueo parcial o total de la estimulación, la disminución, la prevención o el retraso de la activación, o la inactivación, la desensibilización o la regulación negativa de la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de una proteína. En algunas realizaciones, la inhibición se refiere a una disminución de la actividad de una vía de transducción de señales o vía de transmisión de señales (por ejemplo, eIF2B, eIF2α, o un componente de la vía de eIF2, la vía activada por la fosforilación de eIF2α, o la vía ISR). Por lo tanto, la inhibición puede incluir, al menos en parte, disminuir parcial o totalmente la estimulación, disminuir o reducir la activación, o inactivar, desensibilizar o regular por reducción la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad aumentada de una proteína en una enfermedad (por ejemplo, el nivel de eIF2B, eIF2α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR asociado con el cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica). La inhibición puede incluir, al menos en parte, la disminución parcial o total de la estimulación, la disminución o la reducción de la activación, o la desactivación, la desensibilización o la regulación negativa de la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de una proteína (por ejemplo, eIF2B, eIF2α, o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR) que puede modular el nivel de otra proteína o aumentar la supervivencia celular (por ejemplo, la disminución de la actividad de la vía del eIF2α fosforilado puede aumentar la supervivencia celular en células que pueden o no presentar un aumento de la actividad de la vía del eIF2α fosforilado en relación con un control no enfermo, o la disminución de la actividad de la vía del eIF2α puede aumentar la supervivencia celular en células que pueden o no presentar un aumento de la actividad de la vía del eIF2α en relación con un control no enfermo).

Tal y como se define en la presente memoria, el término "activación", "activar" y similares con respecto a una interacción proteína-activador (por ejemplo, agonista) significa afectar positivamente (por ejemplo, aumentar) la actividad o la función de la proteína (por ejemplo, eIF2B, eIF2α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR) en relación con la actividad o la función de la proteína en ausencia del activador (por ejemplo, un compuesto descrito en la presente memoria). En algunas realizaciones, la activación se refiere a un aumento de la actividad de una vía de transducción de señales o vía de transmisión de señales (por ejemplo, eIF2B, eIF2α o un componente de la vía de eIF2 o vía ISR). Así, la activación puede incluir, al menos en parte, aumentar parcial o totalmente la estimulación, aumentar o permitir la activación, o activar, sensibilizar o regular positivamente la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad disminuida de una proteína en una enfermedad (por ejemplo, el nivel de eIF2B, eIF2α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR asociado con el cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica). La activación puede incluir, al menos en parte, aumentar parcial o totalmente la estimulación, aumentar o permitir la activación, o activar, sensibilizar o regular positivamente la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de una proteína (por ejemplo, eIF2B, eIF2α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR) que puede modular el nivel de otra proteína o aumentar la supervivencia celular (por ejemplo, el aumento de la actividad de eIF2α puede aumentar la supervivencia celular en células que pueden o no presentar una reducción de la actividad de eIF2α en relación con un control no enfermo).

El término "modulación" se refiere a un aumento o una disminución del nivel de una molécula diana o de la función de una molécula diana. En algunas realizaciones, la modulación de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR puede dar lugar a la reducción de la gravedad de uno o más síntomas de una enfermedad asociada con eIF2B, eIF2 $\alpha$  o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR (por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, o una enfermedad metabólica) o una enfermedad que no está causada por eIF2B, eIF2 $\alpha$  o un componente de la vía de eIF2 o la vía ISR, pero que puede beneficiarse de la modulación de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o la vía ISR (por ejemplo, la disminución del nivel o grado de actividad de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o un componente de la vía de eIF2).

- 5 El término "modulador", tal y como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la modulación (por ejemplo, un aumento o una disminución) del nivel de una molécula diana o la función de una molécula diana. En algunas realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente anticanceroso. En algunas realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un neuroprotector. En algunas realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente potenciador de la memoria. En algunas realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente potenciador de la memoria (por ejemplo, un agente potenciador de la memoria a largo plazo). En algunas realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente antiinflamatorio. En algunas realizaciones, un modulador de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR es un agente analgésico.
- 10 10 Un "paciente" o un "individuo" necesitado de dicho tratamiento se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a padecer una enfermedad o una afección que puede tratarse mediante la administración de un compuesto o una composición farmacéutica, tal y como se proporciona en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes incluyen seres humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En algunas realizaciones, un paciente es un ser humano. En algunas realizaciones, un paciente es un animal domesticado. En algunas realizaciones, un paciente es un perro. En algunas realizaciones, un paciente es un loro. En algunas realizaciones, un paciente es un animal ganadero. En algunas realizaciones, un paciente es un mamífero. En algunas realizaciones, un paciente es un gato. En algunas realizaciones, un paciente es un caballo. En algunas realizaciones, un paciente es un bovino. En algunas realizaciones, un paciente es un canino. En algunas realizaciones, un paciente es un felino. En algunas realizaciones, un paciente es un simio.
- 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 102

El término "preparado" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo para proporcionar una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que está así en asociación con él. Del mismo modo, se incluyen los sellos y las pastillas para chupar. Los comprimidos, los polvos, las cápsulas, las píldoras, los sellos y las pastillas para chupar pueden utilizarse como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para la administración oral.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "administrar" significa la administración oral, la administración como suppositorio, el contacto tópico, la administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, a un individuo. La administración se realiza por cualquier vía, incluida la parenteral y la transmucosa (por ejemplo, bucal, sublingual, palatina, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, entre otros, el uso de formulaciones de liposomas, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Por "coadministrar" se entiende que una composición descrita en el presente documento se administra al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo, agente anticanceroso, quimioterapéutico o tratamiento para una enfermedad neurodegenerativa). El compuesto de la invención puede administrarse solo o puede coadministrarse al paciente. Por coadministración se entiende la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). Así, los preparados también pueden combinarse, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica).

El término "eIF2B", tal y como se utiliza en la presente memoria, se refiere al factor de inicio de la traducción eucariota heteropentamérico 2B. El eIF2B se compone de cinco subunidades: eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 y eIF2B5. El eIF2B1 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 1967, OMIM 606686, Uniprot Q14232 y/o RefSeq (proteína) NP\_001405. El eIF2B2 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8892, OMIM 606454, Uniprot P49770 y/o RefSeq (proteína) NP\_055054. El eIF2B3 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8891, OMIM 606273, Uniprot Q9NR50 y/o RefSeq (proteína) NP\_065098. El eIF2B4 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8890, OMIM 606687, Uniprot Q9UI10 y/o RefSeq (proteína) NP\_751945. El eIF2B5 se refiere a la proteína asociada con el gen Entrez 8893, OMIM 603945, Uniprot Q13144 y/o RefSeq (proteína) NP\_003898.

Los términos "eIF2alfa", "eIF2a" o "eIF2 $\alpha$ " son intercambiables y se refieren a la proteína de la "subunidad alfa del factor de inicio de la traducción eucariota 2 eIF2S1". En algunas realizaciones, "eIF2alfa", "eIF2a" o "eIF2 $\alpha$ " se refieren a la proteína humana. Los términos "eIF2alfa", "eIF2a" o "eIF2 $\alpha$ " incluyen las formas de tipo salvaje y mutantes de la proteína. En algunas realizaciones, "eIF2alpha", "eIF2a" o "eIF2 $\alpha$ " se refieren a la proteína asociada con el gen Entrez 1965, OMIM 603907, UniProt P05198 y/o RefSeq (proteína) NP\_004085. En algunas realizaciones, los números de referencia inmediatamente anteriores se refieren a la proteína y a los ácidos nucleicos asociados conocidos en la fecha de presentación de esta solicitud.

### **Compuestos**

La presente invención proporciona los compuestos de la Tabla 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Los compuestos marcados con un asterisco (\*) se proporcionan como referencia.

**Tabla 1:** Compuestos de ejemplo de la invención

Compuesto n. <sup>º</sup>	Estructura
103*	
112*	
297	

**Composiciones farmacéuticas**

En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo. La composición farmacéutica puede comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, estereoisómero del mismo puede proporcionarse en una cantidad eficaz en la composición farmacéutica. La cantidad eficaz puede ser una cantidad terapéuticamente eficaz. La cantidad eficaz puede ser una cantidad profilácticamente eficaz.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden preparar mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica de la farmacología. En general, estos procedimientos de preparación incluyen las etapas de asociar el compuesto como se describe en la presente memoria (el "ingrediente activo") con un vehículo y/o uno o más ingredientes accesorios, y luego, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad de dosis única o múltiple deseada. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar y/o comercializar a granel, como una unidad de dosis única y/o como una pluralidad de unidades de dosis únicas. Tal y como se utiliza en el presente documento, una "unidad de dosis" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es, en general, igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis, tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosis.

Las cantidades relativas de un compuesto como se describe en la presente memoria, el excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica variarán, en función de la identidad, el tamaño y/o la condición del individuo tratado y en función además de la vía por la que se administrará la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1 % y 100 % (p/p) de un compuesto como se describe en la presente memoria.

La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo, adyuvante, diluyente o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles en la fabricación de las composiciones farmacéuticas de la invención son cualquiera de los bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica e incluyen diluyentes inertes, agentes de dispersión y/o de granulación, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes dispersantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes y/o aceites. Los excipientes farmacéuticamente aceptables útiles para la fabricación de las composiciones farmacéuticas incluyen, entre otros, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humana, sustancias tamponantes, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), por pulverización inhalatoria, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través

de un reservorio implantado. En algunas realizaciones, los compuestos o las composiciones proporcionados pueden administrarse por vía intravenosa y/u oral.

El término "parenteral", tal y como se utiliza en la presente memoria, incluye las técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítreo, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intraperitoneal, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular según las técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden aceptar están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos y estériles se utilizan convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable incluyendo, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para el uso oral, los vehículos utilizados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan generalmente agentes lubricantes, tales como el estearato de magnesio. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para el uso oral, el ingrediente activo se combina con los agentes emulgentes y suspensores. Si se desea también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes. En algunas realizaciones, una formulación oral proporcionada está formulada para la liberación inmediata o la liberación sostenida/retardada. En algunas realizaciones, la composición es adecuada para la administración bucal o sublingual, que incluye comprimidos, pastillas para chupar y pastillas. Un compuesto como se describe en la presente memoria también puede estar en forma microencapsulada.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía transdérmica, por vía tópica, pueden formularse como bastoncillos aplicadores, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles. Los preparados orales incluyen comprimidos, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas para chupar, sellos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones, etc., aptos para ser ingeridos por el paciente. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Los preparados en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones de agua o agua/propilenglicol. Las composiciones de la presente pueden incluir además componentes para proporcionar una liberación sostenida y/o comodidad. Tales componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se tratan con más detalle en las Patentes de EE. UU. Núm. 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162; y 4.861.760. Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse en forma de microesferas para su liberación lenta en el organismo. Por ejemplo, las microesferas pueden administrarse mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármacos, que se liberan lentamente por vía subcutánea (véase Rao, J. Biomater Sci. SCI. Polym. Ed., 7:623-645, 1995; como formulaciones en gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao Pharm. Res., 12:857-863, 1995); o como microesferas para la administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). En otra realización, las formulaciones de las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o son captados por endocitosis, es decir, mediante el empleo de ligandos receptores unidos al liposoma, que se unen a los receptores de proteínas de la membrana superficial de la célula resultando en endocitosis. Mediante el uso de liposomas, en particular cuando la superficie del liposoma porta ligandos receptores específicos para las células diana, o que se dirigen de otro modo preferentemente a un órgano específico, se puede hacer foco en el transporte de las composiciones a las células diana *in vivo* (véase, por ejemplo, Al-Muhammed, J. Microencapsul., 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol., 6:698-708, 1995; Ostro, J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989). Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse en forma de nanopartículas.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, en especial cuando la diana de tratamiento incluye zonas u órganos fáciles de acceder por aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o del tracto intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan con facilidad para cada una de estas zonas u órganos.

En algunas realizaciones, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, con frecuencia es ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con poca hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del fármaco depende, en este caso, de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retrasada de una forma del fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente memoria se dirigen principalmente a las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a los seres humanos, los expertos en la técnica entenderán que tales composiciones son adecuadas, en general, para la administración a

los animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a los seres humanos con el fin de hacer que las composiciones sean adecuadas para su administración a diversos animales es bien conocida, y el farmacólogo veterinario experto en la materia puede diseñar y/o llevar a cabo dicha modificación con los métodos de experimentación habituales.

5 Los compuestos proporcionados en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero de los mismos, se formulan generalmente en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, forma farmacéutica unitaria individual, para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Se entenderá, sin embargo, que la dosificación total diaria de las composiciones de la presente invención será decisión del médico especialista dentro del alcance del criterio médico. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier sujeto u organismo concreto dependerá de diversos factores, incluidos el trastorno que está siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico utilizado; la composición específica utilizada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; la hora de administración; la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico utilizado; la duración del tratamiento; los medicamentos que se estén usando en combinación o de modo simultáneo con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

10 15 La cantidad exacta de un compuesto necesaria para lograr una cantidad eficaz variará de un individuo a otro, en función, por ejemplo, de la especie, la edad y el estado general de un individuo, la gravedad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad del compuesto o compuestos concretos, el modo de administración y similares. La dosis deseada puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosis deseada se puede suministrar utilizando múltiples administraciones (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

20 25 30 En ciertas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo para su administración una o más veces al día puede comprender de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 5000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 4000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto por forma farmacéutica unitaria.

35 40 En ciertas realizaciones, un compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo puede estar en niveles de dosis suficientes para administrar desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 1000 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg del peso corporal del individuo por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

45 Se apreciará que los intervalos de dosis como se describe en la presente memoria proporcionan una orientación para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad a administrar, por ejemplo, a un niño o a un adolescente puede ser determinada por un médico especialista o una persona experta en la materia y puede ser inferior o igual a la administrada a un adulto.

50 55 60 También se apreciará que un compuesto descrito en la presente memoria o una composición, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo como se describe en la presente memoria, se puede administrar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales. Los compuestos o las composiciones pueden administrarse en combinación con agentes farmacéuticos adicionales que mejoren su biodisponibilidad, que reduzcan y/o modifiquen su metabolismo, que inhiban su excreción y/o que modifiquen su distribución dentro del cuerpo. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno y/o puede lograr efectos diferentes.

65 El compuesto o la composición puede administrarse al mismo tiempo, antes o después de uno o más agentes farmacéuticos adicionales, que pueden ser útiles, por ejemplo, como terapias de combinación. Los agentes farmacéuticos incluyen agentes terapéuticamente activos. Los agentes farmacéuticos también incluyen agentes profilácticamente activos. Cada agente farmacéutico adicional puede administrarse en una dosis y/o en un horario determinado para ese agente farmacéutico. Los agentes farmacéuticos adicionales también pueden administrarse conjuntamente entre sí y/o con el compuesto o la composición descritos en el presente documento en una dosis única o pueden administrarse por separado en dosis diferentes. La combinación concreta a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto de la invención con los agentes farmacéuticos adicionales y/o el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado a conseguir. En general, se prevé que los agentes farmacéuticos adicionales

utilizados en combinación se utilizarán a niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que aquellos utilizados individualmente.

- Los ejemplos de agentes farmacéuticos adicionales incluyen, entre otros, agentes antiproliferativos, agentes anticancerosos, agentes antidiabéticos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y agentes analgésicos.
- 5 Los agentes farmacéuticos incluyen moléculas orgánicas pequeñas, tales como compuestos farmacológicos (por ejemplo, compuestos aprobados por la U.S. Food and Drug Administration según lo dispuesto en el Código de Reglamentos Federales (CFR)), péptidos, proteínas, hidratos de carbono, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticos, moléculas pequeñas unidas a proteínas, glucoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.
- 10 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente invención incluyen composiciones en las que el ingrediente activo (por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria, incluidas las realizaciones o los ejemplos) está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para lograr su objetivo previsto. La cantidad eficaz real para una aplicación concreta dependerá, entre otras cosas, de la afección 15 que se está tratando. Cuando se administran en métodos para tratar una enfermedad, dichas composiciones contendrán una cantidad de ingrediente activo eficaz para lograr el resultado deseado, por ejemplo, la modulación de la actividad de una molécula diana (por ejemplo, eIF2B, eIF2 o un componente de la vía de transducción de señales de eIF2α o un componente de la vía de eIF2α fosforilado o de la vía ISR) y/o la reducción, la eliminación o la ralentización de la progresión de los síntomas de una enfermedad (por ejemplo, los síntomas de un cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o trastorno asociado con una función alterada de eIF2B, eIF2α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR). La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención está dentro de las capacidades de los expertos en la materia, en especial a la 20 luz de la divulgación detallada en el presente documento.
- 25 La dosis y frecuencia (dosis única o múltiple) administrada a un mamífero puede variar dependiendo de una diversidad de factores, por ejemplo, si el mamífero padece otra enfermedad, y su vía de administración; tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y grado de los síntomas de la enfermedad que se está tratando (por ejemplo un síntoma de cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o un 30 trastorno asociado con la alteración de la función de eIF2B, eIF2 α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR), tipo de tratamiento simultáneo, complicaciones de la enfermedad que se está tratando u otros problemas relacionados con la salud. Pueden utilizarse otros regímenes o agentes terapéuticos junto con los métodos y compuestos de la invención de los solicitantes. El ajuste y la manipulación de las dosis establecidas (por ejemplo, la frecuencia y la duración) están al alcance de los expertos en la materia.
- 35 Para cualquier compuesto descrito en la presente memoria, la cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones diana serán aquellas concentraciones de compuestos activos que sean capaces de alcanzar los métodos descritos en el presente documento, medidas mediante los métodos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.
- 40 Como es bien sabido en la técnica, las cantidades terapéuticamente eficaces para su uso en seres humanos también pueden determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para seres humanos puede formularse para alcanzar una concentración que haya resultado eficaz en animales. La dosis en humanos puede ajustarse controlando la eficacia de los compuestos y ajustando la dosis al alta o a la baja, como se ha descrito anteriormente. El ajuste de la dosis para lograr la máxima eficacia en seres humanos partiendo de los métodos descritos anteriormente y otros métodos está bien dentro de las capacidades de los expertos en la materia.
- 45 Las dosis pueden variar en función de las necesidades del paciente y del compuesto que se emplea. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para lograr una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. El tamaño de la dosis también vendrá determinado por la existencia, la naturaleza y el grado de cualquier efecto secundario adverso. La determinación de la dosis apropiada para una situación concreta está dentro de los conocimientos del facultativo. Por lo general, el tratamiento se inicia 50 con dosis menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo según las circunstancias. Las cantidades y los intervalos de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica concreta que se esté tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico acorde con la gravedad del estado de la enfermedad del individuo.
- 55 Utilizando las indicaciones proporcionadas en la presente memoria, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no cause toxicidad sustancial y que, sin embargo, sea eficaz para tratar los síntomas clínicos que muestra el paciente concreto. Esta planificación debe incluir la elección cuidadosa del compuesto activo teniendo en cuenta factores como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.
- 60

La invención también incluye kits (por ejemplo, envases farmacéuticos). Los kits pueden ser útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad (por ejemplo, cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica u otra enfermedad o afección descrita en la presente memoria).

- 5 Los kits proporcionados pueden comprender un compuesto o una composición farmacéutica de la invención y un recipiente (por ejemplo, un vial, una ampolla, un frasco, una jeringa y/o un envase dispensador u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits proporcionados pueden incluir además opcionalmente un segundo recipiente que comprende un excipiente farmacéutico para la dilución o la suspensión de un compuesto o una composición farmacéutica de la invención. En algunas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica proporcionado en el recipiente y el segundo recipiente se combinan para formar una forma farmacéutica unitaria.

10 Por lo tanto, en un aspecto, se proporcionan kits que incluyen un primer recipiente que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En ciertas realizaciones, los kits son útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad proliferativa en un sujeto. En ciertas realizaciones, los kits incluyen además 15 instrucciones para administrar un compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, a un individuo para prevenir y/o tratar una enfermedad descrita en la presente memoria.

#### **Métodos de tratamiento**

20 Los compuestos y las composiciones descritos en la presente memoria pueden utilizarse en la prevención o el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección. Las enfermedades, trastornos o afecciones ejemplares incluyen, entre otras, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, un cáncer, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica.

25 La enfermedad, el trastorno o la afección puede estar relacionado con (por ejemplo, causado por) la modulación (por ejemplo, una disminución) de la actividad o el nivel de eIF2B, la actividad o el nivel de eIF2 $\alpha$ , o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR. En algunas realizaciones, la enfermedad, el trastorno o la afección puede estar relacionado con la modulación de una vía de señalización relacionada con un componente de la vía de eIF2 o la vía ISR (por ejemplo, la fosforilación de un componente de la vía de eIF2 o la vía ISR). La enfermedad, el trastorno o la afección puede estar relacionado con (por ejemplo, causado por) la neurodegeneración. La enfermedad, el trastorno o la afección 30 puede estar relacionado con (por ejemplo, causado por) la muerte o la disfunción de las células neurales. La enfermedad, el trastorno o la afección puede estar relacionado con (por ejemplo, causado por) la muerte o la disfunción de las células gliales. La enfermedad, el trastorno o la afección puede estar relacionado con (por ejemplo, causado por) un aumento en el nivel o la actividad de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR. En algunas realizaciones, la enfermedad, el trastorno o la afección está relacionado (por ejemplo, causado) con un aumento en el nivel o la actividad de eIF2B, eIF2 $\alpha$  o de un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR.

35 La enfermedad puede estar causada por una mutación en un gen o de una secuencia proteica relacionada con un miembro de la vía de eIF2 (por ejemplo, eIF2B, eIF2 $\alpha$  u otro componente). Los ejemplos de mutaciones incluyen una mutación de aminoácidos en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Una mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o delección de aminoácidos) en una proteína particular puede dar lugar a un cambio estructural, por ejemplo, un cambio conformacional o estérico, que afecta a la función de la proteína. 40 Por ejemplo, los aminoácidos dentro y alrededor del sitio activo o cerca de un sitio de unión (por ejemplo, un sitio de fosforilación, un sitio de unión a moléculas pequeñas o un sitio de unión a proteínas) pueden mutarse de tal manera que se afecte la actividad de la proteína. En algunos casos, la mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o supresión de aminoácidos) puede ser conservadora y no afectar sustancialmente a la estructura o a la función de una proteína. Por ejemplo, en ciertos casos, la sustitución de un residuo de serina por otro de treonina puede no 45 afectar significativamente a la función de una proteína. En otros casos, la mutación de aminoácidos puede ser más drástica, tal como la sustitución de un aminoácido cargado (por ejemplo, ácido aspártico o lisina) por un aminoácido grande, no polar (por ejemplo, fenilalanina o triptófano) y, por lo tanto, puede tener un impacto sustancial en la función de la proteína. La naturaleza de las mutaciones que afectan a la estructura o a la función de un gen o de una proteína 50 puede identificarse con facilidad utilizando técnicas de secuenciación convencionales, por ejemplo, técnicas de secuenciación profunda bien conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, una mutación en un miembro de la vía de eIF2 puede afectar a la unión o a la actividad de un compuesto tal como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo y, de este modo, modular el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección particular, o un síntoma de los mismos.

55 Una proteína eIF2 puede comprender una mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o delección de aminoácidos) en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Una proteína eIF2 puede comprender una sustitución de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Una proteína eIF2 puede comprender una adición de 60 aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina,

glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina. Una proteína eIF2 puede comprender una delección de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina.

- 5 La proteína eIF2 puede comprender una mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o delección de aminoácidos) en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. La proteína eIF2 puede comprender una sustitución de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. La proteína eIF2 puede comprender una adición de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. La proteína eIF2 puede comprender una delección de aminoácidos en un residuo de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina en las subunidades eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Los ejemplos de mutaciones incluyen V183F (subunidad eIF2B1), H341Q (eIF2B3), I346T (eIF2B3), R483W (eIF2B4), R113H (eIF2B5) y R195H (eIF2B5).
- 10 Una mutación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución, adición o delección de aminoácidos) en un miembro de la vía de eIF2 (por ejemplo, una subunidad de proteína eIF2B) puede afectar a la unión o a la actividad de un compuesto tal como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo y, de este modo, modular el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección particular, o un síntoma de los mismos.

#### ***Enfermedades neurodegenerativas***

- 25 El compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede utilizarse para tratar una enfermedad neurodegenerativa. En el presente documento, la expresión "enfermedad neurodegenerativa" se refiere a una enfermedad o una afección en la que se deteriora la función del sistema nervioso de un sujeto. Los ejemplos de una enfermedad neurodegenerativa que puede tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento descrito en la presente memoria incluyen enfermedad de Alexander, enfermedad de Alper, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia telangiectasia, enfermedad de Batten (también conocida como enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatía espongiforme bovina (EEB), enfermedad de Canavan, síndrome de Cockayne, degeneración corticobasal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker, enfermedad de Huntington, demencia asociada al VIH, enfermedad de Kennedy, enfermedad de Krabbe, kuru, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa de tipo 3), atrofia multisistémica, proteinopatía multisistémica, narcolepsia, neuroborreliosis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad de Pick, esclerosis lateral primaria, enfermedades priónicas, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Schilder, degeneración combinada subaguda de la médula espinal secundaria a la anemia perniciosa, esquizofrenia, ataxia espinocerebelosa (múltiples tipos con características variables), atrofia muscular espinal, enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski, o tabes dorsalis.

40 La enfermedad neurodegenerativa puede comprender la enfermedad de la sustancia blanca evanescente, la ataxia infantil con hipomielinización del SNC, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad hipomielinizante o desmielinizante, un síndrome de discapacidad intelectual la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la demencia frontotemporal, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, la enfermedad de Huntington, la demencia (por ejemplo, la demencia asociada al VIH o la demencia con cuerpos de Lewy), el kuru, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson o una enfermedad priónica.

45 La enfermedad neurodegenerativa puede comprender la enfermedad de la sustancia blanca evanescente, la ataxia infantil con hipomielinización del SNC, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad hipomielinizante o desmielinizante, o un síndrome de discapacidad intelectual.

50 La enfermedad neurodegenerativa puede comprender una enfermedad psiquiátrica, tal como agorafobia, enfermedad de Alzheimer, anorexia nerviosa, amnesia, trastorno de ansiedad, trastorno por déficit de atención, trastorno bipolar, trastorno dismórfico corporal, bulimia nerviosa, claustrofobia, depresión, delirios, síndrome de Diógenes, disgraxia, insomnio, síndrome de Munchausen, narcolepsia, trastorno narcisista de la personalidad, trastorno obsesivo-compulsivo, psicosis, trastorno fóbico, esquizofrenia, trastorno afectivo estacional, trastorno esquizoide de la personalidad, sonambulismo, fobia social, abuso de sustancias, discinesia tardía, síndrome de Tourette o tricotilomanía.

55 Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero del mismo para su uso en el tratamiento de la enfermedad de la sustancia blanca evanescente. Los ejemplos de métodos de tratamiento de la enfermedad de la sustancia blanca evanescente incluyen, entre otros, la

reducción o eliminación de un síntoma de la enfermedad de la sustancia blanca evanescente, la reducción de la pérdida de sustancia blanca, la reducción de la pérdida de mielina, el aumento de la cantidad de mielina o el aumento de la cantidad de sustancia blanca en un sujeto.

- 5 Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la ataxia infantil con hipo-mielinización del SNC. Los ejemplos de procedimientos de tratamiento de la ataxia infantil con hipomielinización del SNC incluyen, pero sin limitación, la reducción o eliminación de un síntoma de la ataxia infantil con hipomielinización del SNC, el aumento del nivel de mielina o la disminución de la pérdida de mielina en un individuo.
- 10 Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un síndrome de discapacidad intelectual. Los ejemplos de métodos de tratamiento de un síndrome de discapacidad intelectual incluyen, entre otros, la reducción o eliminación de un síntoma de un síndrome de discapacidad intelectual.
- 15 Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero del mismo para su uso en el tratamiento de la neurodegeneración. Los ejemplos de métodos de tratamiento de la neurodegeneración incluyen, entre otros, la mejora del bienestar mental, el aumento de la función mental, la ralentización de la disminución de la función mental, la disminución de la demencia, el retraso de la aparición de la demencia, la mejora de las capacidades cognitivas, la disminución de la pérdida de capacidades cognitivas, la mejora de la memoria, la disminución de la degradación de la memoria o la prolongación de la supervivencia.
- 20 Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una leucoencefalopatía o enfermedad desmielinizante. Los ejemplos de leucoencefalopatías incluyen, entre otras, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la leucoencefalopatía tóxica, la leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, la leucoencefalopatía con esferoides neuroaxonales, el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, la leucoencefalopatía hipertensiva, la leucoencefalopatía megalencefálica con quistes subcorticales, el trastorno de Charcot-Marie-Tooth y la enfermedad de Devic. Una leucoencefalopatía puede comprender una enfermedad desmielinizante, que puede ser hereditaria o adquirida. Una enfermedad desmielinizante adquirida puede ser una enfermedad desmielinizante inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad desmielinizante inflamatoria infecciosa o una enfermedad desmielinizante inflamatoria no infecciosa), una enfermedad desmielinizante tóxica, una enfermedad desmielinizante metabólica, una enfermedad desmielinizante hipoxica, una enfermedad desmielinizante traumática o una enfermedad desmielinizante isquémica (por ejemplo, la enfermedad de Binswanger). Los ejemplos de métodos de tratamiento de una leucoencefalopatía o enfermedad desmielinizante incluyen, entre otros, reducir o eliminar un síntoma de una leucoencefalopatía o enfermedad desmielinizante, reducir la pérdida de mielina, aumentar la cantidad de mielina, reducir la pérdida de sustancia blanca en un sujeto o aumentar la cantidad de sustancia blanca en un sujeto.
- 25 30 35 40 45 50 55 60
- Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero del mismo para su uso en el tratamiento de una lesión traumática o una lesión inducida por toxinas en el sistema nervioso (por ejemplo, el cerebro). Los ejemplos de lesiones cerebrales traumáticas incluyen, entre otras, un absceso cerebral, la conmoción cerebral, la isquemia, la hemorragia cerebral, una fractura craneal, una lesión axonal difusa, el síndrome de enclaustramiento o una lesión relacionada con una fuerza traumática o un golpe en el sistema nervioso o el cerebro que cause daños en un órgano o tejido. Los ejemplos de lesiones cerebrales inducidas por toxinas incluyen, entre otros, encefalopatía tóxica, meningitis (por ejemplo, meningitis bacteriana o meningitis viral), meningoencefalitis, encefalitis (por ejemplo, encefalitis japonesa, encefalitis equina oriental, encefalitis del Nilo Occidental), síndrome de Guillan-Barré, corea de Sydenham, rabia, lepra, neurosífilis, una enfermedad priónica, o la exposición a una sustancia química (por ejemplo, arsénico, plomo, tolueno, etanol, manganeso, fluoruro, diclorodifeniltricloroetano (DDT), diclorodifenildicloroetileno (DDE), tetracloroetileno, un éter difenílico polibromado, un plaguicida, un inhibidor de los canales de sodio, un inhibidor de los canales de potasio, un inhibidor de los canales de cloruro, un inhibidor de los canales de calcio o un inhibidor de la barrera hematoencefálica).
- Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero del mismo para su uso en un procedimiento para mejorar la memoria en un individuo. Se ha demostrado que la inducción de la memoria se ve facilitada por la disminución y perjudicada por el aumento de la fosforilación de eIF2α. Los reguladores de la traducción, tal como los compuestos desvelados en la presente memoria, podrían actuar como agentes terapéuticos que mejoran la memoria en trastornos humanos asociados con la pérdida de memoria, tales como la enfermedad de Alzheimer, y en otros trastornos neurológicos que activan la UPR o la ISR en las neuronas y, por tanto, podrían tener efectos negativos en la consolidación de la memoria, tales como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y las enfermedades priónicas. Además, una mutación en eIF2γ que altera la integridad del complejo ha relacionado la discapacidad intelectual (síndrome de discapacidad intelectual o DI) con una alteración del inicio de la traducción en humanos. Por lo tanto, dos enfermedades con una función alterada de eIF2, DI y la enfermedad de la sustancia blanca evanescente, muestran fenotipos distintos, pero ambas afectan principalmente al cerebro y perjudican el aprendizaje. La enfermedad o la afección puede ser una memoria insatisfactoria (por ejemplo, la memoria de trabajo, la memoria a largo plazo, la memoria a corto plazo o la consolidación de la memoria).

También se describe en la presente memoria un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo puede utilizarse en un procedimiento para mejorar la memoria de un individuo (por ejemplo, la memoria de trabajo, la memoria a largo plazo, la memoria a corto plazo o la consolidación de la memoria). El individuo puede ser un ser humano. El individuo puede ser un mamífero no humano. El individuo puede ser un animal doméstico. El individuo puede ser un perro. El individuo puede ser un pájaro. El individuo puede ser un caballo. El paciente puede ser un bovino. El individuo puede ser un primate.

Cáncer

Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer. Tal y como se utiliza en la presente memoria, "cáncer" se refiere a cánceres y carcinomas humanos, sarcomas, adenocarcinomas (por ejemplo, adenocarcinomas papilares), linfomas, leucemias, melanomas, etc., incluidos los cánceres sólidos y linfoides, de riñón, mama, pulmón, vejiga, colon, ovario, próstata, páncreas, estómago, cerebro, cabeza y cuello, piel, útero, testículo, glioma, esófago, cáncer de hígado, incluido el hepatocarcinoma, linfoma, incluido el linfoma linfoblástico agudo B, linfomas no hodgkinianos (por ejemplo, linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluidas LMA, LLA y LMC) y/o mieloma múltiple. En otros casos, "cáncer" se refiere a cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de ovario, leucemia, linfoma, melanoma, cáncer de páncreas, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, cáncer cerebral, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, mieloma, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer metastásico o carcinoma.

20 Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasmas o tumores malignos que se encuentran en los mamíferos, incluidos leucemia, linfoma, carcinomas y sarcomas. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento descritos en la presente memoria incluyen linfoma, sarcoma, cáncer de vejiga, cáncer óseo, tumor cerebral, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, mieloma, cáncer de tiroides, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama (por ejemplo, positivo a ER, negativo a ER, resistente a quimioterapia, resistente a herceptina, positivo a HER2, resistente a doxorubicina, resistente a tamoxifeno, carcinoma ductal, carcinoma lobulillar, primario, metastásico), cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular), cáncer de pulmón (por ejemplo, carcinoma pulmonar no microcítico, carcinoma pulmonar de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma pulmonar de células grandes, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoide, sarcoma), glioblastoma multiforme, neuroma acústico, retinoblastoma, astrocitoma, craneofaringioma, hemangioblastoma, pinealoma, ependimoma, oligodendrogioma, meningioma, glioma o melanoma. Otros ejemplos incluyen cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón no microcítico, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero o meduloblastoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, amiloidosis inmunocítica, cáncer de ovario, rhabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulanoma pancreático maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer de testículo, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer de esófago, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer de endometrio, cáncer de la corteza suprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino o exocrino, cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer papilar de tiroides, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Paget del pezón, tumores filoides, carcinoma lobulillar, carcinoma ductal, cáncer de las células estrelladas pancreáticas, cáncer de las células estrelladas hepáticas o cáncer de próstata.

El término "leucemia" se refiere ampliamente a enfermedades progresivas y malignas de los órganos hematopoyéticos y se caracteriza en general por una proliferación y desarrollo distorsionados de los leucocitos y sus precursores en la sangre y la médula ósea. Por lo general, la leucemia se clasifica clínicamente en función de (1) la duración y el carácter de la enfermedad: aguda o crónica; (2) el tipo de célula implicada: mieloide (mielógena), linfoide (linfógena) o monocítica; y (3) el aumento o no del número de células anómalas en la sangre: leucémica o aleucémica (subleucémica). Los ejemplos de leucemias que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento proporcionados en la presente memoria incluyen, por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica, leucemia linfocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de linfocitos T de adultos, leucemia aleucémica, leucemia aleucocitémica, leucemia basófila, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutis, leucemia embrionaria, leucemia eosinofílica, eritroleucemia, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblastica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfogénica, leucemia linfoide, leucemia de células linfosarcoma, leucemia mastocitaria, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblastica, leucemia monocítica, leucemia mieloblastica, leucemia mielocítica, leucemia mieloide granulocítica, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmacítica, policitemia vera, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células progenitoras, leucemia subleucémica o leucemia de células indiferenciadas.

El término "sarcoma" se refiere, en general, a un tumor que está formado por una sustancia como el tejido conjuntivo embrionario y, en general, está compuesto por células en disposición muy compacta inmersas en una sustancia fibrilar.

u homogénea. Los sarcomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento proporcionados en la presente memoria incluyen condrosarcoma, fibrosarcoma, linfosarcoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma de partes blandas alveolares, sarcoma ameloblástico, sarcoma botriode, cloroma sarcoma, coriocarcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma del tumor de Wilms, sarcoma endometrial, endoteliosarcoma, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblastico de linfocitos B, linfoma, sarcoma inmunoblastico de linfocitos T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma mesenquimoma maligno, sarcoma osteogénico, sarcoma parosteal, sarcoma reticulocitario, sarcoma de Rous, sarcoma seroquístico, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectásico.

Por "melanoma" se comprende un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un método proporcionados en el presente documento incluyen, por ejemplo, el melanoma acral-lentiginoso, el melanoma amelanótico, el melanoma benigno juvenil, el melanoma de Cloudman, el melanoma S91, el melanoma de Harding-Passey, el melanoma juvenil, el melanoma lentigo maligno, el melanoma maligno, el melanoma nodular, el melanoma subfúngico o el melanoma de extensión superficial.

El término "carcinoma" se refiere a un nuevo crecimiento maligno formado por células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y a dar lugar a metástasis. Los ejemplos de carcinomas que pueden tratarse con un compuesto, una composición farmacéutica o un procedimiento proporcionados en la presente memoria incluyen, por ejemplo, carcinoma medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenomatoso, carcinoma de la corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoescamosas, carcinoma de vías biliares, carcinoma de vejiga, carcinoma de mama, carcinoma de Brenner, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriforme, carcinoma cervical, carcinoma colangiocelular, cordoma, carcinoma coriónico, carcinoma de células claras, carcinoma coloide, carcinoma de colon, comedocarcinoma, carcinoma endometrial, carcinoma cribiforme, carcinoma en cuirasse, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, cistadenocarcinoma, carcinoma canicular, carcinoma ductal, carcinoma durum, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma endometrioides, carcinoma epiermoide, carcinoma epitelial, carcinoma epithelial, carcinoma epithelial, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcere, carcinoma fibrosum, carcinoma gelatiniformi, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células de la granulosa, carcinoma de la matriz pilosa, carcinoma hematoide, hepatoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroideo, carcinoma embrionario infantil, carcinoma *in situ*, carcinoma intraepidérmico, carcinoma intraepitelial, carcinoma de Krompecher, carcinoma de células de Kulchitzky, carcinoma de células grandes, carcinoma lenticular, carcinoma lenticulare, carcinoma lipomatoso, carcinoma lobulillar, carcinoma pulmonar, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma bulbar, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocellulare, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma mucosum, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodes, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células renales no papilar, carcinoma de células en grano de avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma ovárico, carcinoma ductal pancreático, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatoso, carcinoma schneideriano, carcinoma escirro, carcinoma scroti, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, carcinoma seroso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simplex, carcinoma microcítico, carcinoma solanoide, carcinoma de células esferoidales, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de cordón, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma telangiectásico, carcinoma telangiectodes, carcinoma de células de transición, carcinoma tuberoso, carcinoma tubular, carcinoma tuberoso, carcinoma indiferenciado, carcinoma verrugoso o carcinoma villosum.

Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del cáncer de páncreas, cáncer de mama, mieloma múltiple, cánceres de células secretoras. Por ejemplo, ciertos métodos del presente documento tratan el cáncer disminuyendo, reduciendo o previniendo la aparición, el crecimiento, la metástasis o la progresión del cáncer. Los compuestos descritos en la presente memorias pueden utilizarse en procedimientos para tratar el cáncer disminuyendo o eliminando un síntoma de cáncer. En algunas realizaciones, el compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo, puede utilizarse como agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar un cáncer descrito en la presente memoria (por ejemplo, cáncer de páncreas, cáncer de mama, mieloma múltiple, cánceres de células secretoras).

#### **Enfermedades inflamatorias**

Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria. Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión "enfermedad inflamatoria" se refiere a una enfermedad o una afección

caracterizada por una inflamación aberrante (por ejemplo, un mayor nivel de inflamación en comparación con un control, tal como una persona sana que no padece una enfermedad). Algunos ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen disfunción cognitiva postoperatoria, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis idiopática juvenil), lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, diabetes de inicio juvenil, diabetes mellitus de tipo 1, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Addison, vitíligo, asma (por ejemplo, asma alérgico), acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis y dermatitis atópica. Las proteínas asociadas con la inflamación y las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, cuya expresión aberrante es un síntoma, causa o marcador de la enfermedad) incluyen la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 8 (IL-8), la interleucina 18 (IL-18), el TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral alfa) y la proteína C reactiva (CRP).

La enfermedad inflamatoria puede comprender la disfunción cognitiva postoperatoria, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriásica o artritis idiopática juvenil), lupus eritematoso sistémico (LES), miastenia gravis, diabetes (por ejemplo, diabetes juvenil o diabetes mellitus de tipo 1), síndrome de Guillain-Barré, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, espondilitis anquilosante, psoriasis, síndrome de Sjogren, vasculitis, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Behcet, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, penfigoide bulloso, sarcoidosis, ictiosis, oftalmopatía de Graves, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Addison, vitíligo, asma (por ejemplo, asma alérgico), acné vulgar, enfermedad celíaca, prostatitis crónica, enfermedad inflamatoria pélvica, lesión por reperfusión, sarcoidosis, rechazo de trasplantes, cistitis intersticial, aterosclerosis o dermatitis atópica.

La enfermedad inflamatoria puede comprender la disfunción cognitiva postoperatoria, que se refiere a una disminución de la función cognitiva (por ejemplo, memoria o función ejecutiva (por ejemplo, memoria de trabajo, razonamiento, flexibilidad de tareas, velocidad de procesamiento o resolución de problemas)) después de cirugía.

En la presente memoria se describe un compuesto para su uso en un procedimiento de tratamiento en el que el procedimiento de tratamiento es un procedimiento de prevención. Por ejemplo, un método de tratamiento de la disfunción cognitiva posquirúrgica puede incluir la prevención de la disfunción cognitiva posquirúrgica o de un síntoma de la disfunción cognitiva posquirúrgica o la reducción de la gravedad de un síntoma de la disfunción cognitiva posquirúrgica mediante la administración de un compuesto descrito en el presente documento antes de la cirugía.

En la presente memoria se describe un compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria descrita en la presente memoria) mediante la disminución o eliminación de un síntoma de la enfermedad. El compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo puede utilizarse como agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria descrita en la presente memoria).

### ***Enfermedades musculoesqueléticas***

En la presente memoria se describe un compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad musculoesquelética. Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión "enfermedad musculoesquelética" se refiere a una enfermedad o una afección en la que se deteriora la función del sistema musculoesquelético de un sujeto (por ejemplo, músculos, ligamentos, tendones, cartílagos o huesos). Las enfermedades musculoesqueléticas ejemplares que pueden tratarse con un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen la distrofia muscular (p. ej., Distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia muscular distal, distrofia muscular congénita, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia muscular facioescapulohumeral o distrofia muscular miotónica), esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrópica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, parálisis bulbar progresiva, parálisis pseudobulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar progresiva, espasticidad de la médula espinal, atrofia muscular espinal, miastenia gravis, neuralgia, fibromialgia, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de fasciculación por calambres, ataxia de Friedreich, un trastorno de desgaste muscular (p. ej., atrofia muscular, sarcopenia, caquexia), una miopatía por cuerpos de inclusión, una enfermedad de la motoneurona o una parálisis.

Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad musculoesquelética (por ejemplo, una enfermedad musculoesquelética descrita en la presente memoria) disminuyendo o eliminando un síntoma de la enfermedad. Se describe en la presente memoria un compuesto para uso en el procedimiento de tratamiento que comprende el tratamiento del dolor muscular o la rigidez muscular asociados a una enfermedad musculoesquelética. El compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo puede utilizarse como agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad musculoesquelética (por ejemplo, una enfermedad musculoesquelética descrita en la presente memoria).

### ***Enfermedades metabólicas***

Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero del mismo o su uso en el tratamiento de enfermedades metabólicas. Tal y como se utiliza en el presente documento, la expresión "enfermedad metabólica" se refiere a una enfermedad o una afección que afecta a

5 un proceso metabólico en un sujeto. Los ejemplos de enfermedades metabólicas que pueden tratarse con un compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo incluyen la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA), la fibrosis hepática, la obesidad, las cardiopatías, la aterosclerosis, la artritis, la cistinosis, 10 la diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II o diabetes gestacional), la fenilcetonuria, la retinopatía proliferativa o la enfermedad de Kearns-Sayre.

Se describe en la presente memoria un compuesto o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad metabólica (por ejemplo, una enfermedad metabólica descrita en la presente memoria) mediante la disminución o eliminación de un síntoma de la enfermedad. El procedimiento de tratamiento puede comprender disminuir o eliminar un síntoma que comprende presión arterial elevada, glucemia en sangre elevada, aumento de peso, fatiga, visión borrosa, dolor abdominal, 15 flatulencia, estreñimiento, diarrea, ictericia y similares. El compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo puede utilizarse como agente único en una composición o en combinación con otro agente en una composición para tratar una enfermedad metabólica (por ejemplo, una enfermedad musculoesquelética descrita en la presente memoria).

### ***Procedimientos para aumentar la producción de proteínas***

El compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser útil en aplicaciones en las que es deseable aumentar el rendimiento de la producción de proteínas, como los sistemas in vitro libres de células para la producción de proteínas.

25 En la presente memoria se describe un compuesto para su uso en un procedimiento para aumentar la expresión proteica de una célula o sistema de expresión in vitro, el procedimiento incluye la administración de una cantidad eficaz del compuesto a la célula o sistema de expresión, en el que el compuesto es el compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el procedimiento es un procedimiento para aumentar la expresión de proteínas por una célula e incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria (o una sal, solvato, hidrato, 30 tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo) a la célula. En otras realizaciones, el procedimiento es un procedimiento para aumentar la expresión de proteínas mediante un sistema de expresión de proteínas in vitro e incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria (o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo) al sistema de expresión de proteínas in vitro (por ejemplo, libre de células).

35 En la presente memoria se describe un compuesto para su uso en un procedimiento de aumento de la expresión de proteínas en una enfermedad, trastorno o afección caracterizada por niveles aberrantes o reducidos de producción de proteínas (por ejemplo, una leucodistrofia, una leucoencefalopatía, una enfermedad hipomielinizante o desmielinizante, una enfermedad de desgaste muscular o sarcopenia).

40 Los compuestos expuestos en la presente memoria se proporcionan como composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones del procedimiento, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se coadministra con un segundo agente (por ejemplo, un agente terapéutico). En otras realizaciones del procedimiento, un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, solvato, hidrato, 45 tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, se coadministra con un segundo agente (por ejemplo, un agente terapéutico), que se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para mejorar la memoria.

### ***Terapia de combinación***

50 Se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, tautómero, o estereoisómero del mismo, así como un segundo agente (por ejemplo, un segundo agente terapéutico). La composición farmacéutica puede incluir un segundo agente (por ejemplo, un segundo agente terapéutico) en una cantidad terapéuticamente eficaz. El segundo agente puede ser un agente para tratar el cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica, o una enfermedad o un trastorno asociados con una función alterada de eIF2B, eIF2α, o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse en combinación con otros agentes activos conocidos por su utilidad en el tratamiento del cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad inflamatoria, una

enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o un trastorno asociados con la función alterada de eIF2B, eIF2α o un componente de la vía de eIF2 o la vía ISR o con agentes adyuvantes que pueden no ser eficaces por sí solos, pero pueden contribuir a la eficacia del agente activo.

- 5 La coadministración puede incluir la administración de un agente activo dentro de las 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 o 24 horas de un segundo agente activo. La coadministración incluye la administración de dos agentes activos de forma simultánea, aproximadamente simultánea (por ejemplo, con una diferencia de 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos) o secuencial en cualquier orden. En algunas realizaciones, la coadministración puede llevarse a cabo mediante coformulación, es decir, preparando una única composición farmacéutica que incluya ambos agentes activos. En otras realizaciones, los agentes activos pueden formularse por separado. En otra realización, los agentes activos y/o adyuvantes pueden estar unidos o conjugados entre sí. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden combinarse con tratamientos para un cáncer, una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética, una enfermedad metabólica o una enfermedad o un trastorno asociados con una función alterada de eIF2B, eIF2α o un componente de la vía de eIF2 o de la vía ISR.
- 10 15 El segundo agente puede ser un agente anticancerígeno. En algunas realizaciones, el segundo agente es un producto quimioterapéutico. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para mejorar la memoria. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar una enfermedad neurodegenerativa. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar una leucodistrofia. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar la enfermedad de la sustancia blanca evanescente. En algunas realizaciones, el 20 segundo agente es un agente para tratar la ataxia infantil con hipomielinización del SNC. En realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar un síndrome de discapacidad intelectual. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el cáncer de páncreas. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el cáncer de mama. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el mieloma múltiple. En 25 algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar el mieloma. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar un cáncer de una célula secretora. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para reducir la fosforilación de eIF2α. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para inhibir una vía activada por la fosforilación de eIF2α. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para inhibir una vía activada por eIF2α. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para inhibir de la respuesta integrada al estrés. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente antiinflamatorio. En algunas 30 realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar la disfunción cognitiva posquirúrgica. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar lesiones cerebrales traumáticas. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar una enfermedad musculoesquelética. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente para tratar una enfermedad metabólica. En realizaciones, el segundo agente es un agente antidiabético.
- 35 35 **Agentes anticancerosos**

Un "agente anticanceroso" se utiliza de acuerdo con su significado normal y se refiere a una composición (por ejemplo, compuesto, fármaco, antagonista, inhibidor, modulador) que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células. En algunas realizaciones, un agente anticanceroso es un producto quimioterapéutico. En algunas realizaciones, un agente anticanceroso es un agente identificado en el presente documento como útil en métodos de tratamiento del cáncer. En algunas realizaciones, un agente anticanceroso es un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país distinto de EE. UU., para tratar el cáncer. Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen, entre otros, inhibidores de MEK (p. ej. MEK1, MEK2 o MEK1 y MEK2) (p. ej. XL518, CI- 1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), agentes alquilantes (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, busulfán, melfalán, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, meiphalan), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina, tiotepa), alquilsulfonatos (p. ej., busulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomusitina, semustina, estreptozocina), triazenos (decarbazina), antimetabolitos (p. ej., 5-azatioprina, 5-azopirina, 5-azopirina, 5-azatioprina, 5-azopirina), leucovorina, capecitabina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, raltitrexed, análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de la pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de la purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcaloides vegetales (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina, vindesina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido (VP 16), fosfato de etopósido, tenipósido, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, doxorubicina, Adriamicina, daunorrubícina, epirrubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compuestos a base de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaloplatino, carboplatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (p. ej., hidroxiurea), derivado de metilhidrazina (p. ej., procarbazina), supresor corticosuprarrenal (p. ej., mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido), antibióticos (p. ej., daunorrubícina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (p. ej., L-asparaginasa), L-asparaginasa), inhibidores de la transducción de señal de la proteína cinasa activada por mitógenos (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannina o LY294002, inhibidores de Syk, inhibidores de mTOR, anticuerpos (por ejemplo, rituxan), gosifol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido todo trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo trans-

retinoico; doxorrubicina; vincristina; etopósido; gemcitabina; imatinib (Gleevec.RTM.); geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxi-geldanamicina (17-AAG); flavopiridol; LY294002; bortezomib; trastuzumab; BAY 1 1-7082; PKC412; PD184352; 20-epi-l, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acifulvina; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; Antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; antiproteína morfogenética dorsalizante- 1; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrógeno; antineopláston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1 ; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de la bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoistauroporina; derivados beta lactámicos; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinispermina; bisnafida; bistratene A; bizelesin; breflate; bropirimine; budotitane; buthionine sulfoximine; calcipotriol; calphostin C; camptothecin derivatives; canarypox IL-2; capecitabine; carboxamide-amino-triazole; carboxyamidotriazole; CaRest M3; CARN 700; cartilage derived inhibitor; carzelesin; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetrorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos del clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de la combretastatina; conagena; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de la criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemycina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; dehidrodemnina B; deslorelin; dexametasona; dexamfosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquone; didemnin B; didox; diethylnorspermine; dihydro-5-azacytidine; 9-dioxamycin; diphenyl spiromustine; docosanol; dolasetron; doxifluridine; droloxfene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; efomithine; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de la estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorúnicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores del glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramontana; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor 1 de crecimiento similar a la insulina; agonistas del interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubricina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladiна; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetate; lanreotide; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfate; leptolstatin; letrozole; leukemia inhibiting factor; leukocyte alpha interferon; leuprolide+estrogen+progesterone; leuprorelin; levamisole; liarozole; análogo lineal de poliamina; péptido disacárido lipofílico; compuestos lipofílicos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprolol; maspin; inhibidores de la matrilisina; inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de la MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble cadena no coincidente; mitoguazona; mitolactol; análogos de la mitomicina; mitonafida; mitotoxina factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A+microbacteria pared celular sk; molidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor tumoral múltiple 1; agente anticanceroso mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafareolina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido nerídronico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; antioxidante nitróxido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor oral de citoquinas; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitirol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosán polisulfato sódico; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perillílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfimer sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmunitario a base de proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de polioxietileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas de la raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de la ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de la ras; inhibidor de la ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno de cadena simple; sizofuran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermin; ácido esparfosico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de la estromelisina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; tallimustina; metoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilido; inhibidores de la telomerasa; temoporfinha; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de la trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de la timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante del tiroides; estaño etil etiopurpura; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina;

toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de la tirosina cinasa; trifostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de los receptores de la uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema vectorial, terapia génica eritrocitaria; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; zinostatina stimalamer, Adriamicina, Dactinomicina, Bleomicina, Vinblastina, Cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cladribina; crisnatol mesilato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxfeno; citrato de droloxfeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de efloxitina; elsamitruçin; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluida la interleucina II recombinante, o rIL-sub.2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-nl; interferón alfa-n3; interferón beta-la; interferón gamma-lb; iprop latin; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogillin; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazoie; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazina; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsoomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina, agentes que detienen las células en las fases G2-M y/o modulan la formación o estabilidad de los microtúbulos, (p. ej., Taxol (es decir, paclitaxel), Taxotere, compuestos que comprenden el esqueleto de taxano, Erbulozole (es decir, R-55104), Dolastatina (es decir, R-55104)), Zinostatina (es decir, zinostatina). R-55104), dolastatina 10 (DLS-10 y NSC-376128), isetonato de mivobulina (CI-980), vincristina, NSC-639829, discodermolida (NVP-XXXX), NSC-639829 y NSC-639829. es decir, como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, es decir, E-7010), 40 Altortirinas (por ejemplo, Altortirina A y Altortirina C), Espongistatinas (por ejemplo, Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5).p. ej., espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9), clorhidrato de cemadotina (p. ej., LU-103793 y SC-D-669356), epothilonas (p. ej., epothilona A, epothilona B y epothilona C).p. ej., epothilona A, epothilona B, epothilona C (es decir, desoxiepothilona A o dEpoA), epothilona D (es decir, KOS-862, dEpoB y desoxiepothilona B), epothilona E, epothilona F, N-óxido de epothilona B, N-óxido de epothilona A, 16-aza-epothilona B, 21 -aminoepothilona B (es decir, BMS-310705), N-óxido de epothilona A, 16-aza-epothilona B, 21 -aminoepothilona B (es decir, BMS-310705).es decir, BMS-310705), 21-hidroxiepothilona D (es decir, desoxiepothilona F y dEpoF), 26-fluoroepothilona, Auristatin PE (es decir, NSC-654663), Soblidotin (es decir, TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, es decir, LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, es decir, LS-477-P), LS-4559-P (Pharmacia, es decir, LS-4577-P), LS-4559-P (Pharmacia, es decir, LS-4577-P), LS-4578 (Pharmacia, es decir, TZT-1027). LS-477-P, LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, es decir, WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia Húngara de las Ciencias), BSF-223651 (BASF, es decir, ILX-651 y LU-223651). ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 55 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM- 138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (i.e. LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, i.e. AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, i.e. AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (i.e. NSC-106969), T-138067 (Tularik, i.e. T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, i.e. DDE-261 y WHI-261), H10 (Universidad Estatal de Kansas), H16 (Universidad Estatal de Kansas), Oncocidina A 1 (es decir, BTO-956 y DIME), 60 DDE-313 (Instituto Parker Hughes), Fijianolida B, Laulimalida, SPA-2 (Instituto Parker Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, es decir, SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-569), narcosina (también conocida como NSC-5366), nascapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetonato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), monsatrol, inancicina (es decir, NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, es decir, T-900607), RPR-115781 (Aventis), eleuterobinas (tal como desmetileleuterobina, desacetileleuterobina, isoleleuterobina A y Z-eleuterobina), caribaeosida, caribaeolina, 65

halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), diazostatina, (-)-fenilistina (es decir, NSCL-96F0), (-)-fenilistina (es decir, NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, es decir, D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (es decir, SPA-110, sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato de sodio de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes), y SSR-25041 1 (Sanofi), esteroides (por ejemplo, dexametasona), finasterida, inhibidores de la aromatasa, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), tales como goserelina o leuprolida, adrenocorticoesteroides (por ejemplo, prednisona), progestágenos (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), inmunoestimulantes (por ejemplo, bacilo de Calmette-Guerin [BCG], levamisol, interleucina-2, interferón alfa, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado con caliqueamicina, anticuerpo monoclonal anti-CD22 conjugado con exotoxina de *Pseudomonas*, etc.), radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con  $^{113}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  o  $^{131}\text{I}$ , etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecán, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, sertralina, pitavastatina, irinotecán, clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inhibidores del EGFR, terapia o terapéutica dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, gefitinib (Iressa<sup>TM</sup>), erlotinib (Tarceva<sup>TM</sup>), cetuximab (Erbtux<sup>TM</sup>), lapatinib (Tykerb<sup>TM</sup>), panitumumab (Vectibix<sup>TM</sup>), vandetanib (Caprelsa<sup>TM</sup>), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib o similares.

"Quimioterapéutico" o "agente quimioterapéutico" se utiliza de acuerdo con su significado normal y se refiere a una composición o un compuesto químico que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o la proliferación de células.

Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser coadministrados con agentes inmunoterapéuticos convencionales incluidos, entre otros, inmunoestimulantes (por ejemplo, bacilo de Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleucina-2, interferón alfa, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado con caliqueamicina, anticuerpo monoclonal anti-CD22 conjugado con exotoxina de *Pseudomonas*, etc.) y radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con  $^{113}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  o  $^{131}\text{I}$ , etc.).

En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser coadministrados con agentes radioterapéuticos convencionales incluidos, entre otros, radionúclidos, tales como  $^{47}\text{Sc}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{86}\text{Y}$ ,  $^{87}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{105}\text{Rh}$ ,  $^{113}\text{Ag}$ ,  $^{113}\text{In}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{149}\text{Pm}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{166}\text{Ho}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{211}\text{At}$ , y  $^{212}\text{Bi}$ , opcionalmente conjugados con anticuerpos dirigidos contra抗ígenos tumorales.

#### **Agentes adicionales**

Un segundo agente para su uso en combinación con un compuesto como se describe en o una composición del mismo descrita en la presente memoria puede ser un agente para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica. Un segundo agente para su uso en combinación con un compuesto como se describe en la presente memoria, o una composición del mismo descrita en la presente memoria puede ser un agente aprobado por la FDA o agencia reguladora similar de un país distinto de los EE. UU. para el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o una afección descritos en la presente memoria.

Un segundo agente para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una leucodistrofia, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica puede incluir, entre otros, un fármaco antipsicótico, un fármaco antidepresivo, un fármaco ansiolítico, un analgésico, un estimulante, un sedante, un supresor del dolor, un antiinflamatorio, una benzodiacepina, un inhibidor de la colinesterasa, un antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un corticoesteroide, un inhibidor de la MAO, un betabloqueante, un bloqueante de los canales de calcio, un antiácido u otro agente. Los ejemplos de segundos agentes pueden incluir donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina, levodopa, dopamina, pramipexol, ropinirol, rotigotina, doxapram, oxazepam, quetiapina, selegilina, rasagilina, entacapona, benzotropina, trihexifenidilo, riluzol, diazepam, clorodiazepóxido, lorazepam, alprazolam, buspirona, gepirona, ispapirona, hidroxizina, propanolol, hidroxizina, midazolam, trifluoperazina, metilfenidato, atomoxetina, metilfenidato, pemolina, perfenazina, divalproex, ácido valproico, sertralina, fluoxetina, citalopram, escitalopram, paroxetina, fluvoxamina, trazodona, desvenlafaxina, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, maprotilina, bupropión, nefazodona, vortioxetina, litio, clozapina, flufenazina, haloperidol, paliperidona, loxapina, tiotixeno, pimozida, tioridazina, risperidona, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, paracetamol, azatioprina, metotrexato, ácido micofenólico, leflunomida, dibenzóilmétano, cilostazol, pentoxifilina, duloxetina, un cannabinoide (por ejemplo, nabilon), simeticona, magaldrato, sales de aluminio, sales de calcio, sales de sodio, sales de magnesio, ácido

algínico, acarbosa, albiglutida, alogliptina, metformina, insulina, lisinopril, atenolol, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, rosuvastatina y similares.

También pueden usarse agentes o suplementos naturales junto con un compuesto como se describe en la presente memoria, o una composición del mismo para tratar una enfermedad neurodegenerativa, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad musculoesquelética o una enfermedad metabólica. Entre los agentes o suplementos naturales se incluyen los ácidos grasos omega-3, la carnitina, la citicolina, la curcumina, el gingko, la vitamina E, la vitamina B (por ejemplo, vitamina B5, vitamina B6 o vitamina B12), la huperzina A, la fosfatidilserina, el romero, la cafeína, la melatonina, la manzanilla, la hierba de San Juan, el triptófano y similares.

### Ejemplos

Para que la invención descrita en la presente memoria pueda comprenderse mejor, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos sintéticos y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse en modo alguno como una limitación de su alcance.

### Protocolos sintéticos

Los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden prepararse a partir de materiales de partida fáciles de obtener utilizando modificaciones de los protocolos de síntesis específicos expuestos a continuación que serán conocidos por los expertos en la materia. Se apreciará que cuando se indican condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.), también pueden utilizarse otras condiciones de proceso, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar en función de los reactivos o los disolventes concretos utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por los expertos en la materia mediante procedimientos habituales de optimización.

Además, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para evitar que ciertos grupos funcionales sufran reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional concreto, así como las condiciones adecuadas para la protección y la desprotección, son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores y su introducción y eliminación en Greene et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991y las referencias allí citadas.

### Abreviaturas

APCI para ionización química a presión atmosférica; DCI para ionización química por desorción; DMSO para dimetilsulfóxido; ESI para ionización por electrospray; HPLC para cromatografía líquida de alta resolución; LC/MS para cromatografía líquida/espectrometría de masas; MS para espectro de masas; NMR para resonancia magnética nuclear; psi para libras por pulgada cuadrada; y TLC para cromatografía en capa fina.

### Ejemplo 4: *N,N'-(pentaciclo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]octano-1,4-diil)bis[2-(4-clorofenoxy)-acetamida]* (Compuesto 103) (proporcionado como referencia)

#### *Ejemplo 4A: diclorhidrato de cuban-1,4-diamina*

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con una barra de agitación magnética, con ácido cubano-1,4-dicarboxílico (Aldrich, CAS# 32846-66-5800 mg, 4,16 mmol), trietilamina (1,16 ml, 8,32 mmol), difenilfosforil azida (1,8 ml, 8,35 mmol) y t-butanol (12,8 ml). El matraz se equipó con un refrigerante de reflujo provisto de un tubo de secado de sulfato cálcico, y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se disolvió en una mezcla caliente de diclorometano, tetrahidrofurano, acetato de etilo y etanol. Esta solución caliente se secó ( $MgSO_4$ ) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido beige que se trató con éter y se recogió por filtración. El intermedio bruto protegido con bis-(terc-butoxicarbonilo) se suspendió en metanol (30 ml) y se trató con HCl 4 M en dioxano (30 ml, 120 mmol, 47,4 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar un sólido marrón pálido que se lavó con éter dietílico y después con acetato de etilo. El sólido se disolvió en metanol caliente y se trató con acetona para inducir la precipitación. El sólido intermedio del título se recogió por filtración (125 mg, 14,5% de rendimiento).  $^1H$  RMN (metanol-d<sub>4</sub>) δ ppm 4,23 (s, 6H). MS (DCI-NH<sub>3</sub>) *m/z* 135 (M+H)<sup>+</sup>, *m/z* 152 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, *m/z* 169 (M+NH<sub>4</sub>+NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

#### *Ejemplo 4B: N,N'-(pentaciclo[4.2.0.0<sup>2,5</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>4,7</sup>]octan-1,4-diil)bis[2-(4-clorofenoxy)acetamida]*

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml, equipado con una barra de agitación magnética, con diclorhidrato de cuban-1,4-diamina (Ejemplo 4A, 77 mg, 0,372 mmol). El contenido del matraz se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno seco y, a continuación, se añadió una solución de cloruro de 2-(4-clorofenoxy)acetilo (Aldrich, CAS# 4122-68-3160 mg, 0,781 mmol) en diclorometano (4 ml). Esta suspensión agitada se trató con trietilamina (0,4 ml, 2,87

mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno seco durante 17 horas. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo sólido se repartió entre tert-butil metil eter y agua helada. Se sospechaba que el material insoluble en cualquiera de las dos capas era producto y se recogía por filtración. Este sólido beige bruto se disolvió en una mezcla caliente de tetrahidrofurano y etanol. Se añadió gel de sílice (1,2 g) y el disolvente se eliminó al vacío. Esta mezcla adsorbida en gel de sílice se colocó en la parte superior de un cartucho de gel de sílice Practichem de 4 g al que se le habían retirado los 1,6 g superiores de gel de sílice. El cartucho se volvió a montar y se conectó a la parte superior de un cartucho de gel de sílice IscoRediSep® 24 g y el conjunto se eluyó con 100:0 a 90:10 diclorometano/acetona en unAnalogix® IntelliFlash™-310 (longitud de onda monitorizada: 220 nm) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25,6 mg, 14,6% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,82 (s, 2H), 7,40-7,30 (m, 4H), 6,98 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 4H), 4,49 (s, 4H), 3,96 (s, 6H). MS (+ESI) $m/z$  471 ( $M+\text{H}$ ) $^+$ . MS (-ESI) $m/z$  469 ( $M-\text{H}$ ) $^-$ .

**Ejemplo 13:  $N,N'$ -(biciclo[1.1.1]pentan-1,3-diil)bis[2-(4-clorofenoxy)acetamida]**

**(Compuesto 112) (proporcionado como referencia)**

El diclorhidrato de biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diamina (Pharmablock, 2,588 g, 15,13 mmol) en tetrahidrofurano/agua (1/1, 60 ml) se trató con carbonato potásico (10,45 g, 76 mmol), se enfrió a 0°C y después se trató con cloruro de 2-(4-clorofenoxy)acetilo (4,72 ml, 30,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y hexano y se secó al aire para obtener 5,635 g (86%) del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,66 (s, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 4H), 7,00 - 6,87 (m, 4H), 4,39 (s, 4H), 2,23 (s, 6H). MS (APCI) $m/z$  436 ( $M+\text{H}$ ) $^+$ .

**Ejemplo 198:  $N,N'$ -[(2S)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida]**  
(Compuesto 297)

**Ejemplo 198A: 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo**

Una mezcla de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (11,70 ml, 73,4 mmol), etano-1,2-diol (12,29 ml, 220 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1,397 g, 7,34 mmol) en tolueno (200 ml) se agitó a 120 °C con un condensador Dean-Stark durante 180 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en heptano) para obtener 12,77 g del compuesto del título como un aceite transparente.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,01 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,32 (tt,  $J$  = 10,4, 3,8 Hz, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 5H), 1,13 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 198B: 8-acetil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxilato de etilo**

A una solución de diisopropilamina (5,19 ml, 36,4 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) a 0 °C se le añadió lentamente *n*-butil-litio por debajo de 5 °C. Después de agitar 30 minutos, la solución se enfrió hasta -78 °C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos, la disolución se enfrió a -78 °C bajo nitrógeno, y se añadió lentamente una disolución del ejemplo 198A (6,0 g, 28,0 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Despues se añadió lentamente cloruro de acetilo (2,59 ml, 36,4 mmol) para mantener la temperatura por debajo de -60 °C, y la mezcla se agitó a -70 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó en gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 % en heptano) para obtener 6,78 g del compuesto del título como un aceite transparente.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,19 - 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,90 (ddd,  $J$  = 13,9, 9,6, 4,6 Hz, 2H), 1,54 (th,  $J$  = 13,6, 4,7 Hz, 4H), 1,18 (dd,  $J$  = 7,6, 6,5 Hz, 3H).

**Ejemplo 198C: 1-Acetyl-4-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo**

Una mezcla del ejemplo 198B (6,5 g, 25,4 mmol) y HCl (21,13 ml, 127 mmol) en acetona (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiraron los volátiles a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró para obtener 5,46 g del compuesto del título como un aceite transparente, que se utilizó sin purificación posterior.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 4,16 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,35 2,07 (m, 8H), 1,17 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 198D: 4-(bencilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de etilo**

Una mezcla del Ejemplo 198C (9,7 g, 45,7 mmol), bencilamina (14,98 ml, 137 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,087 g, 0,457 mmol) en tolueno (100 ml) se agitó a 130°C con un condensador Dean-Stark durante la noche. La mezcla se concentró, y el residuo se agitó con una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y HCl 3 N (100 ml) durante 30 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con una mezcla de acetato de etilo/heptano, y se secó al aire para obtener 11,3 g del compuesto del título como una sal HCl. El filtrado se neutralizó con NaOH 6 N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El residuo se purificó en gel de sílice (acetato de etilo al 0-70 % en heptano) para obtener 0,77 g más del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ ppm 9,73 (t,  $J$  = 6,2 Hz, 2H), 7,87 - 7,12 (m, 5H), 4,09 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,08 (dt,  $J$  = 20,7, 13,4 Hz, 6H), 1,16 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  302,1 ( $M+H$ ) $^+$ .

**Ejemplo 198E: 4-amino-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilato de etilo, ácido clorhídrico**

A una mezcla del Ejemplo 198D (11,2 g, 33,2 mmol) en tetrahidrofurano (110 ml) en una botella a presión de 50 ml se añadió Pd(OH)<sub>2</sub> al 20 %/C húmedo (2,2 g, 1,598 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C bajo 344,738 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se extrajeron por filtración y se lavaron con metanol (1 L). El filtrado y el lavado se concentraron para obtener 7,9 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ ppm 8,46 (s, 3H), 4,07 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,78 (m, 6H), 1,14 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 198F: 4-[2-(4-Cloro-3-fluorofenoxy)acetamido]-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de etilo**

A una suspensión del Ejemplo 198E (7,8 g, 31,5 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina(22,00 ml, 126 mmol) y ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acético (7,41 g, 36,2 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (200 ml) se le añadió hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilsouronio(V) (14,97 g, 39,4 mmol), y la solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se agitó 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al aire para obtener 12,1 g del compuesto del título como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,45 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J$  = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,79 (ddd,  $J$  = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (q,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,01-1,84 (m, 6H), 1,14 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  398,0 ( $M+H$ ) $^+$ .

**Ejemplo 198G: Ácido 4-[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamido]-2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico**

Una suspensión del ejemplo 198F (11,37 g, 28,6 mmol) e hidróxido sódico (7,15 ml, 57,2 mmol, solución 8 M) en metanol (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron, y el residuo se acidificó con HCl 1 N. El precipitado se recogió por filtración y se secó en un horno de vacío para obtener 9,9 g del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ ppm 12,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (dd,  $J$  = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,01 - 1,81 (m, 7H); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  368,1 ( $M-H$ ) $^-$ .

**Ejemplo 198H: N-(4-amino-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida**

Una mezcla del ejemplo 198G (3,24 g, 8,76 mmol), difenilfosforil azida (2,84 ml, 13,14 mmol), y trietilamina (3,66 ml, 26,3 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a 110 °C durante 2 horas. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en 150 ml de una solución de HCl 3 N. La mezcla se agitó durante 16 horas para obtener una suspensión. El precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó al aire para obtener el compuesto del título (1,63 g) como la sal HCl en forma de un sólido blanco. A continuación, el filtrado se basificó con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó en gel de sílice (metanol al 0-10 %/diclorometano) para obtener el compuesto del título (0,6 g) como la base libre.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ ppm 8,49 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,45 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd,  $J$  = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,79 (ddd,  $J$  = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,12 - 1,79 (m, 8H).

**Ejemplo 198I: Clorhidrato de N-(4-amino-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida**

Una mezcla del ejemplo 198H (2,5 g, 6,63 mmol) y borohidruro de sodio (1,254 g, 33,1 mmol) en una mezcla 1:1 de metanol/diclorometano (50 ml) se agitó durante 24 horas. Los volátiles se eliminaron, y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. La fracción orgánica se separó, se secó sobre (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. A continuación, el residuo se trató con HCl 4 N en dioxano. La suspensión se sonicó y se concentró. El residuo se secó al vacío para obtener 2,82 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ ppm 7,97 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (t,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 6,95 (dd,  $J$  = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,74 (ddd,  $J$  = 9,0, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,83 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 2,24 (td,  $J$  = 10,8, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 1,96 - 1,51 (m, 9H); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  343,0 ( $M+H$ ) $^+$ .

**Ejemplo 198J: N,N'-(2-oxobiciclo[2.2.2]octano-1,4-diil)bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida]**

Una mezcla del ejemplo 198H (0,5 g, 1,325 mmol), ácido 2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acético (0,339 g, 1,657 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,157 ml, 6,63 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se trató con 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)63 mmol en N,N-dimetilformamida (20 ml) se trató con hexafluorofosfato de 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio(V) (0,756 g, 1,988 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para observar la conversión completa. Se añadió agua y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó en una estufa de vacío a 50 °C durante 2 horas para obtener 0,64 g del compuesto del título como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (td,  $J$  = 8,9, 2,4 Hz, 2H), 7,03 (ddd,  $J$  = 15,0, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,80 (dddd,  $J$  = 10,3, 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 2,10 - 1,90 (m, 4H), 1,81 (td,  $J$  = 11,6, 6,3 Hz, 2H); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  527,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**Ejemplo 198K: N,N'-(2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1,4-diil)bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida]**

A una solución del ejemplo 198J (0,63 g, 1,195 mmol) en diclorometano (10 ml) y metanol (10 ml), se le añadió en porciones borohidruro de sodio (0,226 g, 5,97 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se eliminaron los volátiles y el residuo se trituró con diclorometano/metanol para obtener 0,32 g del compuesto del título como un sólido blanco. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice (acetato de etilo al 10-100 % en heptano) para obtener 0,21 g del compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,49-7,39 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (ddd,  $J$  = 12,4, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,78 (tdd,  $J$  = 9,1, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,41 (d,  $J$  = 13,3 Hz, 4H), 4,00 (dd,  $J$  = 9,6, 3,1 Hz, 1H), 2,23 (ddd,  $J$  = 12,1, 9,4, 2,2 Hz, 1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 6H); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  529,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**Ejemplo 198L: N,N'-(2S)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octano-1,4-diil)bis[2-(4-cloro-3-fluorofenoxy)acetamida]**

El compuesto del título se aisló por SFC (cromatografía de fluidos supercríticos) preparativa quiral del ejemplo 198K como el segundo pico eluido de la columna. La SFC preparativa se realizó en un sistema THAR/Waters SFC 80 que funcionaba bajo el control del software SuperChrom™. El sistema SFC preparativo estaba equipado con un 25 comutador de columnas preparativas de 8 vías, una bomba de CO<sub>2</sub>, una bomba modificadora, un regulador de contrapresión automatizado (ABPR), un detector de UV y un colector de fracciones de 6 posiciones. La fase móvil estaba compuesta por CO<sub>2</sub> supercrítico suministrado por un Dewar de CO<sub>2</sub> no certificado y totalmente seco presurizado a 2413,17 kPa (350 psi) con un modificador de metanol a un caudal de 70 g/minuto. La columna estaba a temperatura ambiente y el regulador de contrapresión se ajustó para mantener 100 bares. La muestra se disolvió en 30 una mezcla de metanol/diclorometano (1:1) a una concentración de 10 mg/ml. La muestra se cargó en la corriente del modificador en inyecciones de 1 ml (10 mg). La fase móvil se mantuvo isocráticamente a metanol al 30 %:CO<sub>2</sub>. La recogida de fracciones se activaba según el momento. El instrumento estaba equipado con una columna Chiraldpak® AD-H de 21 mm de diámetro interior × 250 mm de longitud con partículas de 5  $\mu\text{m}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,00 (ddd,  $J$  = 12,4, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,78 (ddd,  $J$  = 9,0, 8,0, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,41 (d,  $J$  = 13,5 Hz, 4H), 4,00 (dd,  $J$  = 9,4, 3,0 Hz, 1H), 2,23 (ddd,  $J$  = 12,3, 9,4, 2,3 Hz, 1H), 2,03 (ddd,  $J$  = 12,3, 10,5, 4,7 Hz, 1H), 1,89 (d,  $J$  = 10,7 Hz, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,74 (ddd,  $J$  = 12,6, 6,7, 2,4 Hz, 5H); 35 MS (ESI $^+$ )  $m/z$  529,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

**Ejemplo 452: Actividad de compuestos ejemplares en un modelo in vitro de enfermedad de la sustancia blanca de células evanescentes (VWMD)**

40 Para probar compuestos ejemplares descritos en la presente memoria en un contexto celular, primero se construyó una línea celular VWMD estable. El reportero ATF4 se preparó fusionando el ATF4 humano de longitud completa 5'-UTR (NCBI Accession No. BC022088.2) frente a la secuencia de codificación de la luciferasa de luciérnaga (FLuc) que carece de la metionina iniciadora como se describe en Sidrauski et al (eLife 2013). El constructo se utilizó para producir retrovirus recombinantes mediante procedimientos estándar y el sobrenadante viral resultante se utilizó para transducir 45 células HEK293T, que posteriormente se seleccionaron con puromicina para generar una línea celular estable.

Las células HEK293T portadoras del reportero de luciferasa ATF4 se colocaron en placas de 384 pocillos revestidos de polilisina (Greiner Bio-one) a 30.000 células por pocillo. Las células se trataron al día siguiente con 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de tunicamicina y 200 nM de un compuesto como el descrito en la presente memoria durante 7 horas. La luminiscencia se midió utilizando One Glo (Promega) según las especificaciones del fabricante. Las células se mantuvieron en 50 DMEM con L-glutamina suplementado con un 10% de FBS inactivado por calor (Gibco) y solución antibiótico-antimicótica (Gibco).

55 La Tabla 2 a continuación resume los datos EC<sub>50</sub> obtenidos usando el ensayo ATF4-Luc para compuestos ejemplares de la invención. En esta tabla, "A" representa una EC<sub>50</sub> de menos de 10 nM; "B" una EC<sub>50</sub> de entre 10 nM y 50 nM; "C" una EC<sub>50</sub> de entre 50 nM y 250 nM; "D" una EC<sub>50</sub> de entre 250 nM y 500  $\mu\text{M}$ ; "E" una EC<sub>50</sub> de entre 500 nM y 2  $\mu\text{M}$ ; "F" una EC<sub>50</sub> de más de 2  $\mu\text{M}$ ; y "G" indica que no hay datos disponibles.

Tabla 2: Valores EC<sub>50</sub> de los compuestos descritos en la presente memorias en el ensayo ATF4-Luc.

Compuesto n. <sup>º</sup>	EC <sub>50</sub> ATF4-Luc
112*	A
297	A

Las mutaciones VWMD se introdujeron en el genoma de las líneas celulares estables HEK293T ATF4-Fluc utilizando el vector de nucleasa CRISPR de Gene Art con el kit OFP Reporter (ThermoFisher; véase la Tabla 3 a continuación).

5 Los ARN guía se diseñaron con la herramienta CRISPR Design Tool (<http://crispr.mit.edu>) y se ligaron al vector de Nucleasa CRISPR OFP. Para obtener la reparación dirigida por homología (HDR) incorporando mutaciones puntuales VWMD en el genoma, Integrated DNA Technologies sintetizó oligos ultraméricos de ssADN de 150 pb que contenían mutaciones específicas de interés. Además de las mutaciones VWMD, las plantillas ssDNA HDR contenían una mutación silenciosa en el sitio PAM de la secuencia CRISPR gRNA (para evitar el corte posterior de Cas9) y 75 pb de homología a cada lado de la mutación.

10 Las células HEK293T ATF4-Fluc se transfecaron con 500 ng del vector CRISPR OFP Nuclease y 1 uL de plantilla HDR de 10 μM ssDNA utilizando lipofectamine 3000 (ThermoFisher) o SF Cell Line 4D-nucleofector X Kit (Lonza) según las instrucciones del fabricante. Tras 2-3 días de recuperación, las células individuales se clasificaron para la expresión positiva de OFP en un FACS Aria II (BD Biosciences) en pocillos de una placa de 96 pocillos y se dejaron recuperar durante 1-2 semanas.

15 Los clones resultantes fueron estudiados para la edición CRISPR y HDR cosechando el ADN genómico con el kit PureLink Genomic DNA (ThermoFisher), amplificando un locus de -500bp cerca del sitio de edición, y secuenciando el amplicón. Los clones que mostraron una señal cromatográfica ambigua cerca del sitio de edición CRISPR esperado se examinaron más a fondo mediante clonación TA (Invitrogen) y secuenciación del amplicón, obteniéndose la secuencia de cada alelo en el clon. Los clones típicos obtenidos eran hemicigóticos para la mutación puntual VWMD, con uno o dos alelos que albergaban la mutación deseada, y los alelos restantes eliminados (editados para producir un codón de parada prematuro).

20 La Tabla 3 a continuación resume los datos EC<sub>50</sub> obtenidos utilizando el ensayo ATF4-Luc para el mutante VWMD eIF2B con compuestos ejemplares descritos en la presente memoria. En esta tabla, "A" representa una EC<sub>50</sub> de menos de 10 nM; "B" una EC<sub>50</sub> de entre 10 nM y 50 nM; "C" una EC<sub>50</sub> de entre 50 nM y 250 nM; "D" una EC<sub>50</sub> de entre 250 nM y 500 μM; "E" una EC<sub>50</sub> de entre 500 nM y 2 μM; y "F" una EC<sub>50</sub> de más de 2 μM.

**Tabla 3:** Mutantes ejemplares de eIF2B y datos correspondientes de EC<sub>50</sub> de ATF4-Luc.

Compuesto n. <sup>º</sup>	EC <sub>50</sub> ATF4-Luc						
	B1 V184	B3 H341Q	B3 I346T	B4 R357W	B4 R483W	B5 R113H	B5 R195H
112*	A	A	A	A	A	A	A

#### Equivalentes y alcance

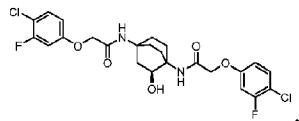
30 En las reivindicaciones, los artículos tal como "un/una" y "el/la" pueden significar uno o más de uno a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. Las afirmaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son importantes por lo demás para un producto o un proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o sea evidente por el contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea o es importante por lo demás para un producto o un proceso determinado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean o son importantes por lo demás para un producto o un proceso determinado.

35 Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación se puede modificar para incluir una o más limitaciones que se encuentren en cualquier otra reivindicación que sea dependiente de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo Markush, también se desvela cada subgrupo de los elementos y cualquier elemento o elementos pueden eliminarse del grupo. Se debe entender que, en general, cuando se indica que la invención, o aspectos de la invención, comprenden

- elementos y/o características concretas, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten o consisten fundamentalmente en dichos elementos y/o características. En aras de la simplicidad, esas realizaciones no se han expuesto específicamente *in haec verba* en el presente documento. También hay que señalar que los términos "comprende" y "contiene" están destinado a ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales.
- 5 Cuando se indican intervalos, se incluyen los valores extremos. Además, a menos que se indique lo contrario o sea evidente a partir del contexto y la comprensión de un experto en la materia, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.
- 10 Esta solicitud hace referencia a varias patentes emitidas, solicitudes de patentes publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones. En caso de conflicto entre alguna de las referencias y la presente especificación, prevalecerá la especificación. Además, cualquier realización particular de la presente invención que esté comprendida en el estado de la técnica puede excluirse explícitamente de una o varias de las reivindicaciones. Dado que tales realizaciones se consideran conocidas para un experto en la técnica, pueden excluirse incluso si la exclusión no se establece explícitamente en la presente memoria. Cualquier realización particular de la invención puede excluirse de cualquier reivindicación, por cualquier motivo, relacionado o no con la existencia de estado de la técnica.
- 15
- 20 Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar utilizando únicamente la experimentación habitual, muchos equivalentes a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. El alcance de las presentes realizaciones descritas en el presente documento no pretende limitarse a la descripción anterior, sino que es como se establece en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden introducirse diversos cambios y modificaciones en esta descripción sin apartarse del alcance de la presente invención, tal como se define en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

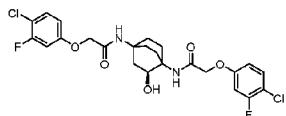
1. Un compuesto, en el que el compuesto es:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



- 10 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable de

