

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 516**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4162 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
C07D 233/70 (2006.01)
C07D 247/02 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2019** **PCT/US2019/029486**
87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2019** **WO19210266**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2019** **E 19793181 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 3784233**

54 Título: **Métodos para tratar tumores de restos adrenales testiculares y ováricos**

30 Prioridad:

27.04.2018 US 201862663951 P
23.03.2019 US 201962822815 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
03.12.2024

73 Titular/es:

SPRUCE BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
611 Gateway Boulevard, Suite 740
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

HOWERTON, ALEXIS y
GERBER, HAL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 991 516 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

Métodos para tratar tumores de restos adrenales testiculares y ováricos

5 Referencia cruzada

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de patente provisional estadounidense Núm. 62/663,951, presentada el 27 de abril 2018, y la Solicitud de patente provisional estadounidense Núm. 62/822,815, presentada el 23 de marzo de 2019.

10 Antecedentes

Los corticotropos son células basófilas en la pituitaria anterior que producen hormona estimulante de melanocitos, hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y lipotropina. Las células producen pro-opiomelanocortina (POMC) que experimenta escisión a ACTH y β -lipotropina (β -LPH). Estas células responden al factor de liberación de corticotropina (CRF) y conforman aproximadamente 20 % de las células de la pituitaria anterior. CRF es una hormona de liberación que pertenece a la familia de factores de liberación de corticotropina y es el principal regulador fisiológico de proopiomelanocortina (POMC).

20 CRF se produce por células neuroendocrinas parvocelulares dentro del núcleo paraventricular del hipotálamo y se libera en la eminencia mediana de las terminales neurosecretoras de estas neuronas en el plexo capilar primario del sistema portal hipotálamo-hipofisario. El sistema portal transporta el CRF al lóbulo anterior de la pituitaria, donde estimula los corticotropos para secretar ACTH y otras sustancias biológicamente activas. ACTH, a su vez, estimula la síntesis de cortisol, glucocorticoides, mineralocorticoides y DHEA.

25 Los tumores de restos adrenales testiculares (TART) y los tumores restos adrenales ováricos (OART) son lesiones de los testículos y ovarios sensibles a ACTH derivadas del tejido suprarrenal interquelado dentro de estos órganos durante la embriogénesis. En respuesta a ACTH alta, se presenta hiperplasia de este tejido, dando por resultado lesiones individuales o múltiples que pueden provocar dolor e infertilidad. La identificación de compuestos que modulan la función de CRF y los procesos posteriores es un desafío continuo. Actualmente, no hay soluciones no esteroideas, no quirúrgicas para controlar, encoger o reducir TART. En la presente se divulgan, *inter alia*, soluciones a estos y otros problemas en la técnica. Documento CHEN HUA-DONG ET AL: "Ovarian Adrenal Rest Tumors Undetected by Imaging Studies and Identified at Surgery in Three Females with Congenital Adrenal Hyperplasia Unresponsive to Increased Hormone Therapy Dosage", ENDOCRINE PATHOLOGY, HUMANA PRESS, TOTOWA, NJ, US, vol. 28, no. 2, 28 de diciembre de 2016 (28-12-2016), páginas 146-151 divulga cómo los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita tienen una predisposición a desarrollar tumores de restos adrenales. A diferencia de los tumores de restos adrenales testiculares, los tumores de restos adrenales ováricos son menos comunes, y solo se han reportado unos pocos casos en la literatura. Se dice que el tratamiento preferido para este tipo de tumores, que también se reivindica actualmente, es la terapia de reemplazo hormonal suprarrenal.

40 Sumario

Las referencias a métodos de tratamiento en la breve de la invención y descripción detallada de la invención en esta descripción se van a interpretar como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para usarse en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) por terapia. La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) debido a la deficiencia de 21-hidroxilasa es un trastorno genético grave caracterizado por una síntesis suprarrenal alterada de cortisol y la consiguiente sobreproducción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), 17-hidroxiprogesterona (17OHP) y andrógenos suprarrenales tal como androstenediona (A4). La CAH es una condición rara sin terapia aprobada por la FDA. Para suprimir la producción de andrógenos, a los pacientes frecuentemente se les prescriben dosis suprafisiológicas a largo plazo de glucocorticoides (GC), que tienen efectos adversos y no suprimen 17OHP y A4 en la mayoría de los pacientes.

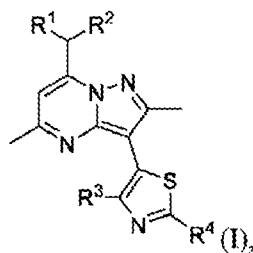
55 El compuesto 1 puede ser un antagonista potente, selectivo, no esteroideo, oral del receptor de factor liberador de corticotropina tipo 1 (CRF1) que reduce el exceso de ACTH, 17OHP y A4 para mejorar las secuelas clínicas y bioquímicas de CAH. Esto puede obviar la necesidad de esteroides en dosis altas.

60 Un aspecto proporcionado en la presente es un método para tratar o prevenir tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un antagonista de factor liberador de corticotropina tipo 1 (CRF₁) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene hiperplasia suprarrenal congénita (CAH). En algunas realizaciones, el tamaño y/o número de los tumores disminuye o se reduce.

65 Un aspecto proporcionado en la presente es un método para tratar o prevenir tumores de restos adrenales

testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula estructural (I):



5

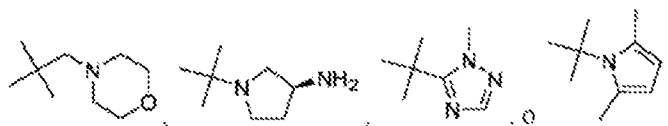
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R¹ y R² son independientemente etilo o n-propilo;

10

R³ es hidrógeno, Cl, Br, metilo, trifluorometilo o metoxi; y

R⁴ es hidrógeno, Br, R^aR^bN-, metoximetilo, n-butilo, acetamido, piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo,

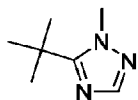


15

R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, o CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂-.

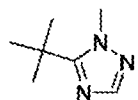
20

En algunas realizaciones, R³ es Cl, Br, metilo o trifluorometilo. En algunas realizaciones, R³ es Cl, Br o metilo. En algunas realizaciones, R⁴ es Br, R^aR^bN-, piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo, o



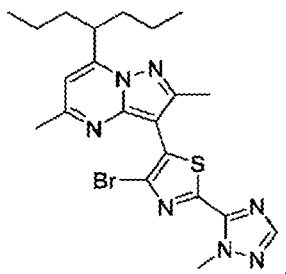
25

En algunas realizaciones, R⁴ es morfolin-4-ilo o



30

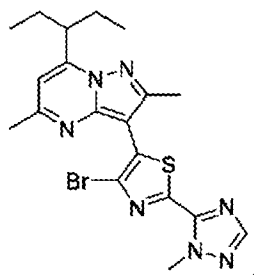
En algunas realizaciones, R⁴ es hidrógeno, Br, R^aR^bN- y R^a y R^b son independientemente alquilo de C₁-C₃. En algunas realizaciones, el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

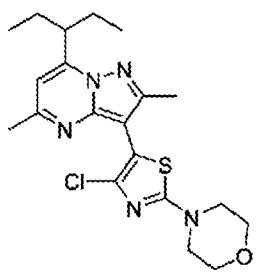
35

En algunas realizaciones, el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas realizaciones, el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En algunas realizaciones, el sujeto tiene hiperplasia suprarrenal congénita (CAH). En algunas realizaciones, el tamaño y/o número de los tumores disminuye o se reduce.

15 En algunas realizaciones, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En algunas realizaciones, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En algunas realizaciones, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En algunas realizaciones, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto.

20 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día se administra al sujeto. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 25 mg/día se administra al sujeto. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 400 mg/día se administra al sujeto. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 600 mg/día se administra al sujeto.

30

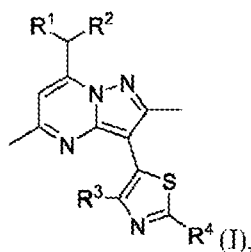
En algunas realizaciones, el compuesto se administra de manera oral. En algunas realizaciones, el compuesto se formula como una cápsula o comprimido. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en estado alimentado. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en estado de ayuno.

35

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al menos una vez al día. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a la hora de acostarse. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 4 horas antes de dormir. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 2 horas antes de dormir. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 30 minutos antes de dormir. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en la noche. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a aproximadamente las 10 pm de la noche.

45

Un aspecto descrito en la presente es un método para tratar o prevenir tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula estructural (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable:

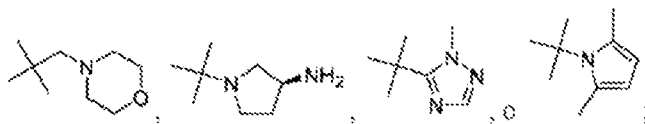


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R¹ y R² son independientemente etilo o n-propilo;

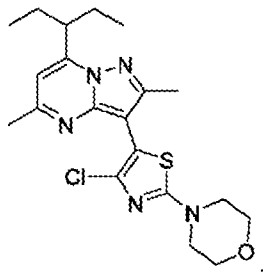
R³ es hidrógeno, Cl, Br, metilo, trifluorometilo o metoxi; y

R⁴ es hidrógeno, Br, R^aR^bN-, metoximetilo, n-butilo, acetamido, piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo,



R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, o CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂-.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg,

aproximadamente 335 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 355 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 385 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 395 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 600 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

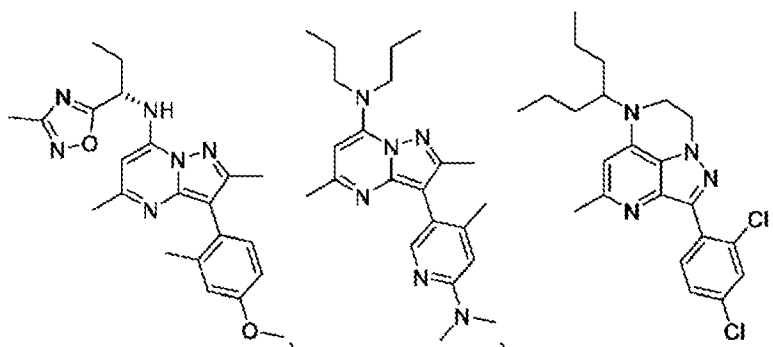
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 25 mg/día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 400 mg/día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 600 mg/día.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra por vía oral. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como cápsula o un comprimido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en estado alimentado. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en estado de ayuno. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra al menos una vez al día.

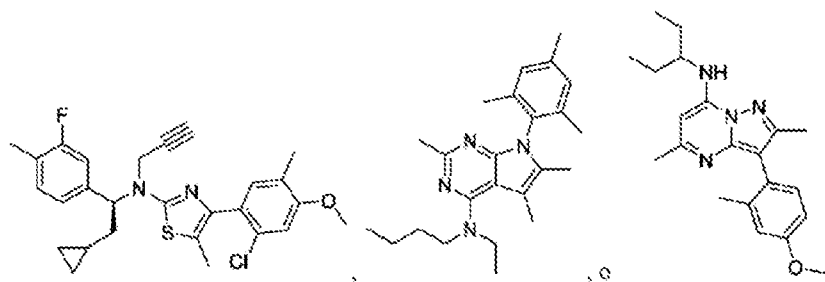
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a la hora de acostarse. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 4 horas antes de dormir. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 2 horas antes de dormir. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 30 minutos antes de dormir. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en la noche. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a aproximadamente las 10 pm de la noche.

En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un agente quimioterapéutico adicional. En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico adicional es un glucocorticoide, un mineralocorticoide, un inhibidor de ACAT1 o un antiandrógeno. En algunas realizaciones, el glucocorticoide es beclometasona, betametasona, budesónida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona o triamcinolona. En algunas realizaciones, el mineralocorticoide es fludrocortisona.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico adicional es otro antagonista de CRF₁. En algunas realizaciones, el antagonista de CRF₁ es

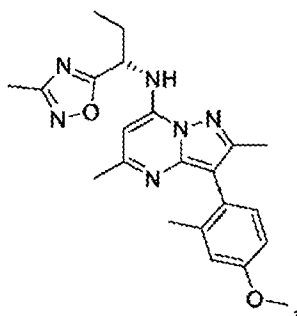


S SR-126374,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el antagonista de CRF₁ es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, el método comprende además un tratamiento adicional seleccionado de resección quirúrgica de los tumores y radioterapia, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la terapia adicional es resección quirúrgica y la resección quirúrgica es antes, después y/o simultánea con la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la resección quirúrgica es antes de la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la resección quirúrgica es después de la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la resección quirúrgica es simultánea con la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, el tratamiento adicional es radioterapia y la radioterapia es antes, después y/o simultánea con la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la radioterapia es antes de la administración del antagonista de CRF₁ de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica.

En algunas realizaciones, la radioterapia es después de la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica. En algunas realizaciones, la radioterapia es simultánea con la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica.

Otros aspectos y ventajas de la presente divulgación resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada, donde sólo se muestran y describen realizaciones ilustrativas de la presente divulgación. Por consiguiente, los dibujos y descripción se van a considerar como ilustrativos.

Breve descripción de los dibujos

Las características novedosas de la invención se establecen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas, en las cuales se utilizan los principios de la invención, y los dibujos anexos (también "Figura" y "FIG./Figura" en la presente), de los cuales:

Figuras 1A-1B. Una representación esquemática del estudio de modificación de escala de dosis intra-paciente para evaluar la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica (A). Una representación esquemática de la inhibición de CRF₁ con un antagonista de CRF₁ (compuesto 1) (B).

Figura. 2. Representación gráfica de la farmacocinética (dosis proporcional, exposición adecuada a dosis seguras) en pacientes con CAH después de 14 días de dosificación una vez al día en cada nivel de dosis con un antagonista de CRF₁ (compuesto 1).

Figura 3. Representación gráfica de la farmacocinética (dosis proporcional, exposición adecuada a dosis seguras) en pacientes con CAH después de 14 días de dosificación una vez al día en cada nivel de dosis con un antagonista de CRF₁ (compuesto 1).

Figura 4. Representación gráfica de la respuesta de nivel de paciente (medición de niveles de ACTH) a un antagonista de CRF₁ (compuesto 1).

Figuras 5A-5B. Representación gráfica de la respuesta de nivel de paciente de los respondedores de muestra (medición de los niveles de ACTH) a un antagonista de CRF₁ [sujeto 003001 (A); sujeto 007002 (B)].

Figura 6. Representación gráfica de la respuesta de nivel de paciente (medición de los niveles de 17-OHP) a un

antagonista de CRF₁ (compuesto 1).

Figuras 7A-7B. Representación gráfica de la respuesta de nivel de paciente de respondedores de muestra (medición de niveles de 17-OHP) a un antagonista de CRF₁ [sujeto 003001 (A); sujeto 007002 (B)].

Figura 8. Representación gráfica de la respuesta de nivel de paciente (medición de niveles de androstenediona) a un antagonista de CRF₁ (compuesto 1).

Figuras 9A-9B. Representación gráfica de la respuesta de nivel de paciente de los respondedores de muestra (medición de los niveles de androstenediona) a un antagonista de CRF₁ (compuesto 1) [sujeto 003001 (A); sujeto 007002 (B)].

Figuras 10A-10B. Imágenes de un paciente con pretratamiento de TART con un antagonista de CRF₁ (compuesto 1) (A) y 6 semanas después del tratamiento con un antagonista de CRF₁ (compuesto 1) (B).

Figuras 11A-11B. Representación gráfica de un ensayo de unión *in vitro* de un antagonista de CRF₁ (compuesto 1); unión de ¹²⁵I-sauvagina a membranas cerebelosas de rata una hora después de la administración oral de dosis crecientes de compuesto 1 (A) e inhibición *in vivo* de la actividad inducida por CRF después del tratamiento con un antagonista de CRF₁; compuesto 1 (oral, 10 mg/kg) (B).

Figuras 12A-12B. Representación gráfica de los niveles de ACTH (A) y niveles de 17-OHP (B) después del tratamiento con un antagonista de CRF₁ (compuesto 1).

Figura 13. Representación gráfica de las respuestas hormonales después del tratamiento con un antagonista de CRF₁ (compuesto 1).

Figura 14 representa la prueba de concepto y la modificación de escala de QD a 10 pm.

Figuras 15A-15D son representaciones gráficas de los cambios en la androstenediona observados en los participantes de la cohorte A y cohorte B.

Figuras 16A-16D son representaciones gráficas de los cambios en la 17-hidroxiprogesterona observados en los participantes de la cohorte A y cohorte B.

Figuras 17A-17D son representaciones gráficas de los cambios en la hormona adrenocorticotrópica observados en los participantes de la cohorte A y cohorte B.

Descripción detallada

En tanto que se han mostrado y descrito diversas realizaciones de la divulgación en la presente, será obvio para aquellos expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan únicamente a manera de ejemplo.

I. Definiciones

Las abreviaturas utilizadas en la presente tienen su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas. Las estructuras químicas y las fórmulas establecidas en la presente se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las técnicas químicas.

Donde los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH₂O- es equivalente a -OCH₂-.

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se señale de otro modo, una cadena (o carbono) de carbono lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o una combinación de lo mismo, que puede estar completamente saturada, mono o poliinsaturada y puede incluir radicales mono, di y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designados (es decir, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Alquilo es una cadena no ciclada. Los ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos e isómeros superiores. Un alcoxi es un alquilo unido al resto de la molécula mediante un ligador de oxígeno (-O-).

El término "alquilenio", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de otro modo, un radical divalente derivado de un alquilo, como se ejemplifica, pero no se limita a, -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Habitualmente, un grupo alquilo (o alquilenio) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, con aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono que se prefieren en la presente. Un "alquilo inferior" o "alquilenio inferior" es un grupo alquilo o alquilenio de cadena más corta, que tiene en general ocho o menos átomos de carbono. El término "alquenileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se señale de otro modo, un radical divalente derivado de un alqueno.

El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se señale de otro modo, una cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de la misma, que incluye al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo (por ejemplo, O, N, P, Si y S), y donde los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. El o los heteroátomos (por ejemplo, N, S, Si o P) se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo.

o en la posición en la cual el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Heteroalquilo es una cadena no ciclada. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, y $-\text{CN}$. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Una porción de heteroalquilo puede incluir un heteroátomo (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una porción de heteroalquilo puede incluir dos heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una porción de heteroalquilo puede incluir tres heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una porción de heteroalquilo puede incluir cuatro heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una porción de heteroalquilo puede incluir cinco heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P). Una porción de heteroalquilo puede incluir hasta 8 heteroátomos opcionalmente diferentes (por ejemplo, O, N, S, Si o P).

De manera similar, el término "heteroalquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se señale de otro modo, un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no se limita por, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los extremos de cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilendioxi, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Aún adicionalmente, para grupos de enlace de alquileno y heteroalquileno, no se implica orientación del grupo de enlace por la dirección en la cual se escribe la fórmula del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ como $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$. Como se describió anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se usan en la presente, incluyen aquellos grupos que se unen al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tal como $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ y/o $-\text{SO}_2\text{R}'$. Cuando se menciona "heteroalquilo", seguido de menciones de grupos heteroalquilo específicos, tal como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y $-\text{NR}'\text{R}''$ no son redundantes o mutuamente excluyentes. Más bien, los grupos heteroalquilo específicos se mencionan para agregar claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no se debe interpretar en la presente como que excluye grupos heteroalquilo específicos, tal como $-\text{NR}'\text{R}''$ o similares.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, significan, a menos que se señale de otro modo, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. El cicloalquilo y heterocicloalquilo no son aromáticos. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo se une al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares. Un "cicloalquileno" y un "heterocicloalquileno", solos o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente. "Cicloalquilo" también se refiere a anillos de hidrocarburos bicíclicos y policíclicos tal como, por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, etc.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se señale de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tal como "haloalquilo" pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "halo(C₁-C₄)alquilo" incluye, pero no se limita a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "acilo" significa, a menos que se señale de otro modo, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ donde R es un alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido.

El término "arilo" significa, a menos que se señale de otro modo, un sustituyente hidrocarburo aromático, poliinsaturado, que puede ser un anillo individual o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos) que se fusionan conjuntamente (es decir, un arilo de anillo fusionado) o enlazado covalentemente. Un arilo de anillo fusionado se refiere a múltiples anillos fusionados conjuntamente donde al menos uno de los anillos fusionados es un anillo arilo. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen al menos un heteroátomo tal como N, O o S, donde los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente, y el o los átomos de nitrógeno se cuaternizan opcionalmente. Por lo tanto, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo de anillo fusionado (es decir, múltiples anillos fusionados conjuntamente donde al menos uno de los anillos fusionados es un anillo heteroaromático). Un heteroarileno de anillo 5,6-fusionado se refiere a dos anillos fusionados conjuntamente, donde un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Del mismo modo, un heteroarileno de anillo 6,6-fusionado se refiere a dos anillos fusionados conjuntamente, donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Y un heteroarileno de anillo 6,5-fusionado se refiere a dos anillos fusionados conjuntamente, donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo de heteroarilo. Un grupo heteroarilo se puede unir al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, naftilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, triazinilo, pirimidinilo, imidazolilo, pirazinilo, purinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofurano, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo,

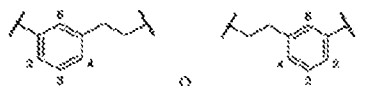
benzotiofenilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinolilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo de arilo y heteroarilo señalados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante. Un "arileno" y un "heteroarileno", solos o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un arilo y heteroarilo, respectivamente. Un sustituyente de grupo heteroarilo puede estar -O- unido a un nitrógeno de heteroátomo de anillo.

Los anillos espirocíclicos son dos o más anillos donde los anillos adyacentes se unen a través de un átomo individual. Los anillos individuales dentro de los anillos espirocíclicos pueden ser idénticos o diferentes. Los anillos individuales en los anillos espirocíclicos se pueden sustituir o no sustituir y pueden tener diferentes sustituyentes de otros anillos individuales dentro de un conjunto de anillos espirocíclicos. Los posibles sustituyentes para anillos individuales dentro de anillos espirocíclicos son los posibles sustituyentes para el mismo anillo cuando no forman parte de anillos espirocíclicos (por ejemplo, sustituyentes para anillos de cicloalquilo o heterocicloalquilo). Los anillos espirocíclicos pueden ser cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilenos sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilenos sustituido o no sustituido y los anillos individuales dentro de un grupo de anillo espirocíclico pueden ser cualquiera de la lista inmediatamente anterior, incluido tener todos los anillos de un tipo (por ejemplo, todos los anillos que son heterocicloalquilenos sustituido donde cada anillo puede ser el mismo o diferente heterocicloalquilenos sustituido). Cuando se hace referencia a un sistema de anillo espirocíclico, los anillos espirocíclicos heterocíclicos significan un anillo espirocíclico donde al menos un anillo es un anillo heterocíclico y donde cada anillo puede ser un anillo diferente. Cuando se hace referencia a un sistema de anillo espirocíclico, los anillos espirocíclicos sustituidos significan que al menos un anillo está sustituido y cada sustituyente puede ser opcionalmente diferente.

El símbolo "" denota el punto de unión de una porción química al resto de una molécula o fórmula química.

El término "oxo", como se usa en la presente, significa un oxígeno que está doblemente unido a un átomo de carbono.

El término "alquilarileno" como una porción de arileno unida covalentemente a una porción de alquilenos (también referido en la presente como un ligador de alquilenos). En realizaciones, el grupo alquilarileno tiene la fórmula:



Una porción de alquilarileno se puede sustituir (por ejemplo, con un grupo sustituyente) en la porción de alquilenos o el ligador de arileno (por ejemplo, en los carbonos 2, 3, 4 o 6) con halógeno, oxo, -N₃, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CN, -CHO, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₂CH₃, -SO₃H, -OSO₃H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(O)NHNH₂, alquilo de C₁-C₅ sustituido o no sustituido o heteroalquilo de 2 a 5 miembros sustituido o no sustituido). En realizaciones, el alquilarileno no está sustituido.

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo", "heterocicloalquilo", "arilo" y "heteroarilo") incluye tanto formas sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Más adelante se proporcionan sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluidos aquellos grupos frecuentemente referidos como alquilenos, alquilenos, heteroalquilenos, heteroalquilenos, alquilenos, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilenos y heterocicloalquilenos) pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitados a -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NR-C(NR'R'')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -NR'NR'R'', -ONR'R'', -NR'C(O)NR'R''R''', -CN, -NO₂, -NR'SO₂R'', -NR'C(O)R'', -NR'C(O)-OR'', -NR'OR'', en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en este radical. R', R'', R''' y R'''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto descrito en la presente incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R', R'', R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir del análisis anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen

átomos de carbono unidos a grupos diferentes de grupos hidrógeno, tal como haloalquilo (por ejemplo, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) y acilo (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y similares).

Similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de, por ejemplo: $-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{halógeno}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, fluoro($\text{C}_1\text{-C}_4$)alcoxi y fluoro($\text{C}_1\text{-C}_4$)alquilo, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{-OR}''$, $-\text{NR}'\text{OR}''$, en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R' , R'' , R''' , and R'''' se seleccionan de manera preferente independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto descrito en la presente incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente.

Los sustituyentes para los anillos (por ejemplo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno o heteroarileno) se pueden representar como sustituyentes en el anillo en lugar de en un átomo específico de un anillo (comúnmente referido como un sustituyente flotante). En este caso, el sustituyente se puede unir a cualquiera de los átomos de anillo (obedeciendo las reglas de valencia química) y en el caso de anillos fusionados o anillos espirocíclicos, un sustituyente representado como asociado con un miembro de los anillos fusionados o anillos espirocíclicos (un sustituyente flotante en un anillo individual), puede ser un sustituyente en cualquiera de los anillos fusionados o anillos espirocíclicos (un sustituyente flotante en múltiples anillos). Cuando un sustituyente se une a un anillo, pero no a un átomo específico (un sustituyente flotante), y un subíndice para el sustituyente es un número entero mayor que uno, los múltiples sustituyentes pueden estar en el mismo átomo, mismo anillo, átomos diferentes, diferentes anillos fusionados, diferentes anillos espirocíclicos, y cada sustituyente puede ser opcionalmente diferente. Cuando un punto de unión de un anillo al resto de una molécula no se limita a un átomo individual (un sustituyente flotante), el punto de unión puede ser cualquier átomo del anillo y en el caso de un anillo fusionado o anillo espirocíclico, cualquier átomo de cualquiera de los anillos fusionados o anillos espirocíclicos en tanto que obedece las reglas de valencia química. Cuando un anillo, anillos fusionados o anillos espirocíclicos contienen uno o más heteroátomos de anillo y el anillo, anillos fusionados o anillos espirocíclicos se muestran con uno o más sustituyentes flotantes (incluido, pero no limitado a, puntos de unión al resto de la molécula), los sustituyentes flotantes se pueden unir a los heteroátomos. Cuando los heteroátomos del anillo se muestran unidos a uno o más hidrógenos (por ejemplo, un nitrógeno de anillo con dos enlaces a átomos de anillo y un tercer enlace a un hidrógeno) en la estructura o fórmula con el sustituyente flotante, cuando el heteroátomo se une al sustituyente flotante, se entenderá que el sustituyente reemplaza al hidrógeno, en tanto que obedece las reglas de valencia química.

Dos o más sustituyentes se pueden unir opcionalmente para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Estos denominados sustituyentes formadores de anillo habitualmente, aunque no necesariamente, se encuentran unidos a una estructura de base cíclica. En una realización, los sustituyentes formadores de anillos se unen a miembros adyacentes de la estructura de base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a miembros adyacentes de una estructura de base cíclica crean una estructura de anillo fusionado. En otra realización, los sustituyentes formadores de anillos se unen a un miembro individual de la estructura de base. Por ejemplo, dos sustituyentes formadores de anillos unidos a un miembro individual de una estructura de base cíclica crean una estructura espirocíclica. En aún otra realización, los sustituyentes formadores de anillos se unen a miembros no adyacentes de la estructura de base.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula $-\text{T-C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$, donde T y U son independientemente $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CRR}'$, o un enlace individual, y q es un número entero de 0 a 3. De manera alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$, donde A y B son independientemente $-\text{CRR}'$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$, o un enlace individual, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces individuales del nuevo anillo formado de esta manera se puede reemplazar opcionalmente con un doble enlace. De manera alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de la fórmula $-(\text{CRR}')_s-\text{X}'-(\text{C}''\text{R}''\text{R}''')_d$, donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es $-\text{O}-$, $-\text{NR}'$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$. Los sustituyentes R , R' , R'' y R''' se seleccionan preferentemente de manera independiente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente, los términos "heteroátomo" o "heteroátomo de anillo" pretenden incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

Un "grupo sustituyente", como se usa en la presente, significa un grupo seleccionado de las siguientes porciones:

(A) oxo, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de:

(i) oxo, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de:

(a) oxo, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de: oxo, halógeno, -CF₃, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC(=O)NHNH₂, -NHC(=O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC(=O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF₃, -OCHF₂, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido.

Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", como se usa en la presente, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo de C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo de C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

Un "sustituyente inferior" o "grupo sustituyente inferior", como se usa en la presente, significa un grupo seleccionado de todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", donde cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo de C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo de C₃-C₇ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, cada grupo sustituido descrito en los compuestos en la presente se sustituye con al menos un grupo sustituyente. Más específicamente, en algunas realizaciones, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, alquilenos sustituido, heteroalquilenos sustituido, cicloalquilenos sustituido, heterocicloalquilenos sustituido, arilenos sustituido y/o heteroarilenos sustituido descritos en los compuestos en la presente se sustituyen con al menos un grupo sustituyente. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos se sustituyen con al menos un grupo sustituyente de tamaño limitado. En otras realizaciones, al menos uno o todos estos grupos se sustituyen con al menos un grupo sustituyente inferior.

En otras realizaciones de los compuestos en la presente, cada alquilo sustituido o no sustituido puede ser un alquilo de C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo de C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones de los compuestos en la presente, cada alquilenos sustituido o no sustituido es un alquilenos de C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilenos sustituido o no sustituido es un heteroalquilenos de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilenos sustituido o no sustituido es un cicloalquilenos de C₃-C₈ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilenos sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilenos de 3 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada arilenos sustituido o no sustituido es un arilenos de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilenos sustituido o no sustituido es un heteroarilenos de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido.

no sustituido.

En algunas realizaciones, cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo de C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo de C₃-C₇ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arilo sustituido o no sustituido es un arilo de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilo sustituido o no sustituido es un heteroarilo de 5 a 9 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada alquilenos sustituido o no sustituido es un alquilenos de C₁-C₈ sustituido o no sustituido, cada heteroalquilenos sustituido o no sustituido es un heteroalquilenos de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilenos sustituido o no sustituido es un cicloalquilenos de C₃-C₇ sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilenos sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilenos de 3 a 7 miembros sustituido o no sustituido, cada arilenos sustituido o no sustituido es un arilenos de C₆-C₁₀ sustituido o no sustituido, y/o cada heteroarilenos sustituido o no sustituido es un heteroarilenos de 5 a 10 miembros sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, el compuesto es una especie química expuesta en la sección de ejemplos, figuras o tablas más adelante.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisoméricas que se pueden definir, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o, como (D)- o (L)- para aminoácidos, e isómeros individuales se abarcan dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos que se conoce en la técnica que son demasiado inestables para sintetizar y/o aislar. Se pretende que la presente invención incluya compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Los (R)- y (S)-, o (D)- y (L)-isómeros ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otro modo, se propone que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

Como se usa en la presente, el término "isómeros" se refiere a compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y por lo tanto, el mismo peso molecular, pero que difieren con respecto a la disposición estructural o configuración de los átomos.

El término "tautómero" como se usa en la presente, se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra.

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

A menos que se señale de otro modo, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

A menos que se señale de otro modo, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen estos compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden radioetiquetar con isótopos radiactivos, tal como, por ejemplo, tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o carbono-14 (¹⁴C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención ya sean radiactivas o no, están comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Se debe señalar que a lo largo de la solicitud se escriben alternativas en grupos de Markush, por ejemplo, cada posición de aminoácido que contiene más de un aminoácido posible. Se contempla específicamente que cada miembro del grupo Markush se debe considerar por separado, comprende de este modo otra realización, y el grupo Markush no se debe va a leer como una unidad individual.

"Análogo" o "análogos" se usa de acuerdo con su significado ordinario simple dentro de química y biología y se refiere a un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro compuesto (es decir, un compuesto llamado "de referencia") pero difiere en composición, por ejemplo, en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente, o en la presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional, o la estereoquímica absoluta de uno o más centros quirales del compuesto de referencia. Por

consiguiente, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en estructura u origen a un compuesto de referencia.

Los términos "un" o "una", como se usan en la presente, significan uno o más. Además, la frase "sustituido con un[a]", como se usa en la presente, significa que el grupo especificado se puede sustituir con uno o más de cualquiera o todos los sustituyentes nombrados. Por ejemplo, cuando un grupo, tal como un grupo alquilo o heteroarilo, se "sustituye con un alquilo de C₁-C₂₀ no sustituido, o heteroalquilo de 2 a 20 miembros no sustituido", el grupo puede contener uno o más alquilos de C₁-C₂₀ no sustituidos, y/o uno o más heteroalquilos de 2 a 20 miembros no sustituidos.

Además, cuando una porción se sustituye con un sustituyente R, el grupo se puede referir como "R-sustituido". Cuando una porción se sustituye con R, la porción se sustituye con al menos un sustituyente R y cada sustituyente R es opcionalmente diferente. Cuando un grupo R particular está presente en la descripción de un género químico (tal como la fórmula (I)), se puede usar un símbolo alfabético romano para distinguir cada aparición de ese grupo R particular. Por ejemplo, cuando están presentes múltiples sustituyentes R¹³, cada sustituyente R¹³ se puede distinguir como R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, etc., donde cada uno de R^{13A}, R^{13B}, R^{13C}, R^{13D}, etc. se define dentro del alcance de la definición de R¹³ y opcionalmente de manera diferente.

Una "porción detectable", como se usa en la presente, se refiere a una porción que se puede unir de forma covalente o no covalente a un compuesto o biomolécula que se puede detectar, por ejemplo, usando técnicas conocidas en la técnica. En realizaciones, la porción detectable se une covalentemente. La porción detectable puede proporcionar imagenología del compuesto o biomolécula unida. La porción detectable puede indicar la puesta en contacto entre dos compuestos. Ejemplos de porciones detectables son fluoróforos, anticuerpos, tintes reactivos, porciones radioetiquetadas, agentes de contraste magnético y puntos cuánticos. Los fluoróforos de ejemplo incluyen tintes de fluoresceína, rodamina, GFP, cumarina, FITC, Alexa fluor, Cy3, Cy5, BODIPY y cianina. Los radionúclidos de ejemplos incluyen flúor-18, galio-68 y cobre-64. Agentes de contraste magnético de ejemplo incluyen gadolinio, óxido de hierro y hierro platino y manganeso.

Las descripciones de compuestos de la presente invención se limitan por principios de enlace químico conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por consiguiente, cuando un grupo se puede sustituir por uno o más de varios sustituyentes, estas sustituciones se seleccionan para cumplir con los principios de enlace químico y para dar compuestos que no son inherentemente inestables y/o se conocerían por un experto en la técnica como probablemente inestables bajo condiciones ambientales, tal como condiciones acuosas, neutras y varias condiciones fisiológicas conocidas. Por ejemplo, un heterocicloalquilo o heteroarilo se une al resto de la molécula mediante un heteroátomo del anillo de acuerdo con los principios de enlace químico conocidos por aquellos expertos en la técnica, evitando de este modo compuestos inherentemente inestables.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de base se pueden obtener al poner en contacto la forma neutra de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido se pueden obtener al poner en contacto la forma neutra de estos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos 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 como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tal como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácido glucurónico o galacturónico y similares (ver, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, tal como con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye estas sales. Los ejemplos no limitantes de estas sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, propionatos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos que incluyen mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos tal como ácido glutámico y sales de amonio cuaternario (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo y similares). Estas sales se pueden preparar por métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente al poner en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto de origen de la manera convencional. La forma de origen del compuesto puede diferir de las diferentes formas de sal en ciertas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares. En realizaciones, los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar al poner en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto de origen de una manera convencional. La forma de origen de los compuestos difiere de las diferentes formas de sal en ciertas propiedades físicas, tal como solubilidad en solventes polares, pero, a menos que se indique específicamente, las sales divulgadas en la presente son equivalentes a la forma de origen del compuesto para los propósitos de la presente invención.

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos, que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente se pueden convertir *in vivo* después de la administración. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*, tal como, por ejemplo, cuando se ponen en contacto con una enzima o reactivo químico adecuado.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se abarcan dentro del alcance 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 propone que estén dentro del alcance de la presente invención.

“Excipiente farmacéuticamente aceptable” y “portador farmacéuticamente aceptable” se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un compuesto a y absorción por un sujeto y se puede incluir en las composiciones de la presente invención sin provocar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, soluciones salinas normales, Ringer lactato, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, agentes de relleno, desintegrantes, lubricantes, revestimientos, edulcorantes, sabores, soluciones salinas (tal como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tal como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colores y similares. Tales preparaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares, tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, amortiguadores, colorantes, y/o sustancias aromáticas y similares que no reaccionen de manera perjudicial con los compuestos de la invención. Un experto en la técnica reconocerá que otros excipientes farmacéuticos son útiles en la presente invención.

Se propone que el término “preparación” incluya la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la cual el componente activo con o sin otros portadores, se circunda por un portador, que por lo tanto está en asociación con él. De manera similar, se incluyen obleas y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas se pueden usar como formas de dosis sólidas adecuadas para administración oral.

Un “inhibidor de CRF1” se refiere a un compuesto (por ejemplo, compuestos descritos en la presente) que reduce la actividad de CRF1 en comparación con un control, tal como ausencia del compuesto o un compuesto con inactividad conocida.

Los términos “polipéptido”, “péptido” y “proteína” se usan indistintamente en la presente para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos, donde el polímero se puede conjugar opcionalmente con una porción que no consiste en aminoácidos. Los términos aplican a polímeros de aminoácidos en los cuales uno o más residuos de aminoácidos son un mimético químico artificial de un correspondiente aminoácido que se presenta de manera natural, así como a polímeros de aminoácidos que se presentan de manera natural y polímeros de aminoácidos que no se presentan de manera natural. En realizaciones, los términos “polipéptido”, “péptido” y “proteína”, usados indistintamente en la presente, se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que puede incluir aminoácidos codificados genéticamente y no codificados genéticamente, aminoácidos modificados o derivatizados química o bioquímicamente, y polipéptidos que tienen cadenas principales de polipéptidos modificadas. Los términos incluyen proteínas de fusión, incluido, pero no limitado a, proteínas de fusión con una secuencia de aminoácidos heteróloga; proteínas de fusión con secuencias guía heterólogas y homólogas, con o sin residuos de metionina de extremo N-terminal; proteínas etiquetadas inmunológicamente; y similares.

Un polipéptido o una célula es “recombinante” cuando es artificial o modificado, o se deriva de o contiene una proteína o ácido nucleico artificial o modificado (por ejemplo, no natural o no de tipo silvestre). Por ejemplo, un polinucleótido que se inserta en un vector o cualquier otra ubicación heteróloga, por ejemplo, en un genoma de un organismo recombinante, de modo que no se asocia con secuencias de nucleótidos que normalmente flanquean

el polinucleótido como se encuentra en la naturaleza es un polinucleótido recombinante. Una proteína expresada *in vitro* o *in vivo* a partir de un polinucleótido recombinante es un ejemplo de un polipéptido recombinante. Del mismo modo, una secuencia de polinucleótidos que no aparece en la naturaleza, por ejemplo, una variante de un gen que se presenta de manera natural, es recombinante.

"Poner en contacto" se usa de acuerdo con su significado ordinario simple y se refiere al proceso de permitir que al menos dos especies distintas (por ejemplo, compuestos químicos que incluyen biomoléculas o células) se vuelvan lo suficientemente proximales para reaccionar, interactuar o tocar físicamente. Se debe apreciar, sin embargo, el producto de reacción resultante se puede producir directamente a partir de una reacción entre los reactivos adicionados o a partir de un compuesto intermedio de uno o más de los reactivos adicionados que se pueden producir en la mezcla de reacción.

El término "poner en contacto" puede incluir permitir que dos especies reaccionen, interactúen o se toquen físicamente, donde las dos especies pueden ser un compuesto como se describe en la presente y una proteína o enzima. En algunas realizaciones, el contacto incluye permitir que un compuesto descrito en la presente interactúe con una proteína o enzima que se implica en una ruta de señalización (por ejemplo, ruta de cinasa MAP).

Como se define en la presente, el término "activación", "activar", "que activa" y similares en referencia a una proteína se refiere a la conversión de una proteína en un derivado biológicamente activo a partir de un estado inactivo o desactivado inicial. Los términos hacen referencia a la activación, o activar, sensibilización o aumento de forma regulada de la transducción de señales o actividad enzimática o la cantidad de una proteína disminuida en una enfermedad.

Los términos "agonista", "activador", "aumentador de forma regulada", etc. se refieren a una sustancia capaz de incrementar de manera detectable la expresión o actividad de un gen o proteína dado. El agonista puede incrementar la expresión o actividad 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más en comparación con un control en la ausencia del agonista. En ciertos casos, la expresión o actividad es 1,5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más alta que la expresión o actividad en la ausencia del agonista. En realizaciones, un agonista es una molécula que interactúa con una diana para provocar o promover un incremento en la activación de la diana. En realizaciones, los activadores son moléculas que incrementan, activan, facilitan, mejoran la activación, sensibilizan o aumentan de forma regulada, por ejemplo, un gen, proteína, ligando, receptor o célula.

Como se define en la presente, el término "inhibición", "inhibir", "que inhibe" y similares en referencia a una interacción proteína-inhibidor significa afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la actividad o función de la proteína con respecto a la actividad o función de la proteína en la ausencia del inhibidor. En realizaciones, inhibición significa afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la concentración o niveles de la proteína con respecto a la concentración o nivel de la proteína en la ausencia del inhibidor. En realizaciones, la inhibición se refiere a la reducción de una enfermedad o síntomas de enfermedad. En realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción en la actividad de una diana proteica particular. Por lo tanto, la inhibición incluye, al menos en parte, bloquear parcial o totalmente la estimulación, disminuir, prevenir o retrasar la activación, o inactivar, desensibilizar o disminuir de forma regulada la transducción de señales o actividad enzimática o la cantidad de una proteína. En realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una proteína diana que resulta de una interacción directa (por ejemplo, un inhibidor se une a la proteína diana). En realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una proteína diana a partir de una interacción indirecta (por ejemplo, un inhibidor se une a una proteína que activa la proteína diana, evitando de este modo la activación de proteína diana).

Los términos "inhibidor", "represor" o "antagonista" o "reductor de forma regulada" se refieren indistintamente a una sustancia capaz de disminuir de manera detectable la expresión o actividad de un gen o proteína dado. El antagonista puede disminuir la expresión o actividad 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más en comparación con un control en la ausencia del antagonista. En ciertos casos, la expresión o actividad es 1,5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o menos que la expresión o actividad en la ausencia del antagonista. Un antagonista previene, reduce, inhibe o neutraliza la actividad de un agonista, y un antagonista también puede prevenir, inhibir o reducir la actividad constitutiva de una diana, por ejemplo, un receptor diana, incluso cuando no hay un agonista identificado. En realizaciones, los inhibidores son moléculas que disminuyen, bloquean, previenen, retrasan la activación, inactivan, desensibilizan o disminuyen de forma regulada, por ejemplo, un gen, proteína, ligando, receptor o célula. Un inhibidor también se puede definir como una molécula que reduce, bloquea o inactiva una actividad constitutiva. Un "antagonista" es una molécula que se opone a la o las acciones de un agonista.

Los términos "factor liberador de corticotropina tipo 1", "CRF₁", "receptor de hormona liberadora de corticotropina 1" y "CHHR1" se refieren a una proteína (incluidos homólogos, isoformas y fragmentos funcionales de la misma) y es un receptor para la hormona liberadora de corticotropina. Los términos incluyen cualquier forma recombinante o que se presenta de manera natural de variantes de CRF₁ de las mismas que mantienen la actividad de CRF₁ (por ejemplo, dentro de al menos 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de actividad en comparación con CRF₁ tipo silvestre). Los términos incluyen cualquier forma mutante de variantes de CRF₁ (por ejemplo,

mutaciones de desplazamiento de marco) de las mismas que mantienen la actividad de CRF₁ (por ejemplo, dentro de al menos 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 100 % de actividad en comparación con CRF₁ tipo silvestre). En realizaciones, la proteína CRF₁ codificada por el gen *CRHR1* tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en o que corresponde a Entrez 1233, UniProt P34998.

El término “expresión” incluye cualquier paso implicado en la producción del polipéptido que incluye, pero no se limita a, transcripción, modificación postranscripcional, traducción, modificación postraduccional y secreción. La expresión se puede detectar usando técnicas convencionales para detectar proteínas (por ejemplo, ELISA, transferencia Western, citometría de flujo, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica, etc.).

Los términos “enfermedad” o “condición” se refiere a un estado de estar o estado de salud de un paciente o sujeto capaz de que se trate con los compuestos o métodos proporcionados en la presente. La enfermedad puede ser un tumor maligno o benigno (por ejemplo, tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART)). La enfermedad puede ser cáncer. En algunos casos adicionales, “cáncer” se refiere a cánceres y carcinomas humanos, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, etc., incluidos cánceres sólidos y linfoides, cáncer de riñón, de mama, de pulmón, de vejiga, de colon, de ovario, de próstata, de páncreas, suprarrenal, de estómago, de cerebro, de cabeza y cuello, de piel, de útero, testicular, de glioma, de esófago y de hígado, incluido hepatocarcinoma, linfoma, incluido linfoma linfoblástico agudo B, linfomas no de Hodgkin (por ejemplo, linfomas de Burkitt, de células pequeñas y de células grandes), linfoma de Hodgkin, leucemia (incluido MDS, AML, ALL, ATLL y CML) o mieloma múltiple.

Como se usa en la presente, el término “cáncer” se refiere a todos los tipos de cáncer, neoplasia o tumores malignos encontrados en mamíferos (por ejemplo, humanos), incluida leucemia, carcinomas y sarcomas. Los cánceres de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en la presente incluyen cáncer suprarrenal y tumores (por ejemplo, tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART)), cáncer de cerebro, glioma, glioblastoma, neuroblastoma, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer cervical, cáncer gástrico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y cáncer de cabeza. Los cánceres de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en la presente incluyen cáncer de tiroides, sistema endocrino, cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero, meduloblastoma, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas. Los ejemplos adicionales incluyen, carcinoma de tiroides, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, melanoma cutáneo de piel, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de estómago, carcinoma esofágico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de pulmón, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple, neuroblastoma, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de ovario, rhabdomyosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insuloma de páncreas maligno, carcinoide maligno, cáncer de vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer de tiroides, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer del tracto genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer endometrial, cáncer cortical suprarrenal, neoplasmas del páncreas endocrino o exocrino, cáncer medular de tiroides, carcinoma medular de tiroides, melanoma, cáncer colorrectal, cáncer papilar de tiroides, carcinoma hepatocelular, o cáncer de próstata.

El término “hiperplasia suprarrenal congénita” o “CAH” es cualquiera de varias enfermedades autosómicas recesivas que resultan de mutaciones de genes para enzimas que median los pasos bioquímicos de producción de mineralocorticoides, glucocorticoides o esteroides sexuales a partir del colesterol por las glándulas suprarrenales (esteroidogénesis). Estas condiciones implican una producción excesiva o deficiente de esteroides sexuales y pueden alterar el desarrollo de características sexuales primarias o secundarias en algunos bebés, niños o adultos afectados.

“Tumor de restos adrenales” se refiere a una neoplasia de los testículos (u ovarios) que consiste en tejido suprarrenal. Puede ser secundario a hiperplasia de una glándula suprarrenal.

“Tumores de restos adrenales testiculares” o “TART” y/o tumores de restos adrenales ováricos son una complicación de la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), que puede desarrollarse a partir de restos ectópicos de tejido suprarrenal intratesticular estimulados por hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Las lesiones de TART se ubican habitualmente dentro de la rete testicular y son bilaterales, sincronas, nodulares y múltiples. TART puede conducir a daño estructural testicular, trastornos de espermatogénesis, infertilidad y lesiones formadoras de masa.

El término “leucemia” se refiere ampliamente a enfermedades malignas progresivas de los órganos formadores de sangre y se caracteriza en general por una proliferación y desarrollo distorsionados de leucocitos y sus precursores en la sangre y médula ósea. La leucemia en general se clasifica clínicamente con base en (1) la duración y carácter de la enfermedad, aguda o crónica; (2) el tipo de célula implicada; mielóide (mielógena), linfóide (linfógena) o monocítica; y (3) el incremento o no incremento en el número de células anormales en la sangre, leucémica o aleucémica (subleucémica). Las leucemias de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en la presente incluyen, por ejemplo, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica,

leucemia granulocítica aguda, leucemia granulocítica crónica, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células T en adultos, leucemia aleucémica, una leucemia leucocitémica, leucemia basófila, leucemia de células blásticas, leucemia bovina, leucemia mielocítica crónica, leucemia cutánea, leucemia embrionaria, leucemia eosinófila, leucemia de Gross, leucemia de células pilosas, leucemia hemoblástica, leucemia hemocitoblástica, leucemia histiocítica, leucemia de células madre, leucemia monocítica aguda, leucemia leucopénica, leucemia linfática, leucemia linfoblástica, leucemia linfocítica, leucemia linfógena, leucemia linfoide, leucemia de células de linfocitos, leucemia de mastocitos, leucemia megacariocítica, leucemia micromieloblástica, leucemia monocítica, leucemia mieloblástica, leucemia mielocítica, leucemia granulocítica mieloide, leucemia mielomonocítica, leucemia de Naegeli, leucemia de células plasmáticas, mieloma múltiple, leucemia plasmocítica, leucemia promielocítica, leucemia de células de Rieder, leucemia de Schilling, leucemia de células madre, leucemia subleucémica o leucemia de células no diferenciadas.

El término “sarcoma” en general se refiere a un tumor que se conforma de una sustancia como el tejido conjuntivo embrionario y en general se compone de células estrechamente envasadas incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea. Los sarcomas que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en la presente incluyen un condrosarcoma, fibrosarcoma, linfocarcinoma, melanosarcoma, mixosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Abemethy, sarcoma adiposo, liposarcoma, sarcoma de parte blanda alveolar, sarcoma ameloblástico, sarcoma botrioide, sarcoma de cloroma, coriocarcinoma, sarcoma embrionario, sarcoma de tumor de Wilms, sarcoma endometrial, sarcoma estromal, sarcoma de Ewing, sarcoma fascial, sarcoma fibroblástico, sarcoma de células gigantes, sarcoma granulocítico, sarcoma de Hodgkin, sarcoma hemorrágico pigmentado múltiple idiopático, sarcoma inmunoblástico de células B, linfoma, sarcoma inmunoblástico de células T, sarcoma de Jensen, sarcoma de Kaposi, sarcoma de células de Kupffer, angiosarcoma, leucosarcoma, sarcoma mesenquimoma maligno, sarcoma paróstico, sarcoma reticulocítico, sarcoma de Rous, sarcoma seroquístico, sarcoma sinovial o sarcoma telangiectático.

El término “melanoma” se entiende que significa un tumor que surge del sistema melanocítico de la piel y otros órganos. Los melanomas que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en la presente incluyen, por ejemplo, melanoma acral-lentiginoso, melanoma amelanótico, melanoma juvenil benigno, melanoma de Cloudman, melanoma S91, melanoma de Harding-Passey, melanoma juvenil, melanoma de lentigo maligno, melanoma maligno, melanoma nodular, melanoma subungal o melanoma de diseminación superficial.

El término “carcinoma” se refiere a un nuevo crecimiento maligno conformado por células epiteliales que tienden a infiltrarse en los tejidos circundantes y dar lugar a metástasis. Los carcinomas de ejemplo que se pueden tratar con un compuesto o método proporcionado en la presente incluyen, por ejemplo, carcinoma de tiroides, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, melanoma cutáneo, adenocarcinoma de colon, adenocarcinoma de recto, adenocarcinoma de estómago, carcinoma esofágico, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de pulmón, carcinoma de tiroides medular, carcinoma de tiroides medular familiar, carcinoma acinar, carcinoma acinoso, carcinoma adenoquístico, carcinoma quístico adenoide, carcinoma adenomatoso, carcinoma de corteza suprarrenal, carcinoma alveolar, carcinoma de células alveolares, carcinoma de células basales, carcinoma basocelular, carcinoma basaloide, carcinoma de células basoesquamosas, carcinoma bronquioalveolar, carcinoma bronquiolar, carcinoma broncogénico, carcinoma cerebriiforme, carcinoma colangiocelular, carcinoma coriónico, carcinoma colóide, carcinoma comedón, carcinoma de cuerpo, carcinoma cribiforme, carcinoma en coraza, carcinoma cutáneo, carcinoma cilíndrico, carcinoma de células cilíndricas, carcinoma de conductos, carcinoma duro, carcinoma embrionario, carcinoma encefaloide, carcinoma epiermoide, carcinoma epitelial adenoide, carcinoma exofítico, carcinoma ex ulcer, carcinoma fibroso, carcinoma gelatiniforme, carcinoma gelatinoso, carcinoma de células gigantes, carcinoma gigantocelular, carcinoma glandular, carcinoma de células de la granulosa, carcinoma de matriz capilar, carcinoma hematoide, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células de Hurthle, carcinoma hialino, carcinoma hipernefroide, 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 lenticular, carcinoma lipomatoso, carcinoma linfoepitelial, carcinoma medular, carcinoma medular, carcinoma melanótico, carcinoma molle, carcinoma mucinoso, carcinoma muciparum, carcinoma mucocelular, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma de mucosa, carcinoma mucoso, carcinoma mixomatodos, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma de células de avena, carcinoma osificante, carcinoma osteoide, carcinoma papilar, carcinoma periportal, carcinoma preinvasivo, carcinoma de células espinosas, carcinoma pultáceo, carcinoma de células renales de riñón, carcinoma de células de reserva, carcinoma sarcomatodos, carcinoma schneideriano, carcinoma escirro, carcinoma escrotal, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma simple, carcinoma de células pequeñas, carcinoma solanoide, carcinoma de células esféricas, carcinoma de células fusiformes, carcinoma esponjoso, carcinoma escamoso, carcinoma de células escamosas, carcinoma de hilo, carcinoma telangiectaticum, carcinoma telangiectodos, carcinoma de células transicionales, carcinoma tuberosum, carcinoma tuberoso, carcinoma verrugoso o carcinoma veloso.

Los términos “que trata” o “tratamiento” se refieren a cualquier indicio de éxito en la terapia o mejora de una lesión, enfermedad, patología o condición, incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como supresión; remisión; disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o condición sea más tolerable para el paciente; desaceleración en la velocidad de degeneración o declive; hacer que el punto final de degeneración sea menos

debilitante; mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluyendo los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. El término "que trata" y conjugaciones del mismo, puede incluir la prevención de una lesión, patología, condición o enfermedad. En realizaciones, tratar es prevenir. En realizaciones, tratar no incluye prevenir.

"Que trata" o "tratamiento" como se usa en la presente (y como se entiende en la técnica) también incluye ampliamente cualquier planteamiento para obtener resultados beneficiosos o deseados en la condición de un sujeto, incluidos los resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan a, alivio o mejora de uno o más síntomas o condiciones, disminución del grado de una enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de enfermedad, prevención de transmisión o propagación de una enfermedad, retraso o desaceleración de progresión de enfermedad, mejora o paliación del estado de enfermedad, disminución de recurrencia de enfermedad y remisión, ya sea parcial o total y ya sea detectable o indetectable. En otras palabras, "tratamiento", como se usa en la presente, incluye cualquier cura, mejora o prevención de una enfermedad. El tratamiento puede prevenir que se presente la enfermedad; inhibir la propagación de la enfermedad; aliviar los síntomas de la enfermedad (por ejemplo, dolor ocular, ver halos alrededor de las luces, ojos rojos, presión intraocular muy alta), remover total o parcialmente la causa subyacente de la enfermedad, acortar la duración de una enfermedad o hacer una combinación de estas cosas.

"Que trata" y "tratamiento", como se usan en la presente, incluyen tratamiento profiláctico. Los métodos de tratamiento incluyen administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente. El paso de administración puede consistir de una administración individual o puede incluir una serie de administraciones. La duración del período de tratamiento depende de una variedad de factores, tal como la severidad de la condición, la edad del paciente, la concentración del compuesto, la actividad de las composiciones usadas en el tratamiento o una combinación de los mismos. También se apreciará que la dosis efectiva de un agente usado para el tratamiento o profilaxis puede incrementar o disminuir durante el transcurso de un régimen de profilaxis o tratamiento particular. Los cambios en la dosis pueden dar por resultado y llegar a ser evidentes por ensayos de diagnóstico estándar conocidos en la técnica. En algunos casos, se puede requerir la administración crónica. Por ejemplo, las composiciones se administran al sujeto en una cantidad y durante una duración suficiente para tratar al paciente.

El término "prevenir" se refiere a una disminución en la aparición de síntomas de enfermedad en un paciente. Como se indicó anteriormente, la prevención puede ser completa (sin síntomas detectables) o parcial, de modo que se observan menos síntomas de los que probablemente se presentarían sin tratamiento. En realizaciones, prevenir se refiere a desacelerar la progresión de la enfermedad, trastorno o condición o inhibir la progresión de la misma a un estado dañino o no deseado.

"Paciente" o "sujeto en necesidad de lo mismo" se refiere a un organismo vivo que padece o es propenso a una enfermedad o condición que se puede tratar por administración de una composición farmacéutica como se proporciona en la presente. Los ejemplos no limitantes incluyen humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En algunas realizaciones, un paciente es humano.

Una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para que un compuesto logre un propósito establecido con respecto a la ausencia del compuesto (por ejemplo, lograr el efecto para el cual se administra, tratar una enfermedad, reducir la actividad enzimática, incrementar la actividad enzimática, reducir una ruta de señalización o reducir uno o más síntomas de una enfermedad o condición). Un ejemplo de una "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, que también se puede referir como "cantidad terapéuticamente efectiva". Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta frase) significa la disminución de la severidad o frecuencia del o de los síntomas, o la eliminación del o de los síntomas. Una "cantidad profilácticamente efectiva" de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico propuesto, por ejemplo, prevenir o retrasar el inicio (o reaparición) de una lesión, enfermedad, patología o condición, o reducir la probabilidad del inicio (o reaparición) de una lesión, enfermedad, patología o condición, o sus síntomas. El efecto profiláctico completo no ocurre necesariamente por la administración de una dosis, y puede ocurrir sólo después de la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, una cantidad profilácticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Una "cantidad de disminución de actividad", como se usa en la presente, se refiere a una cantidad de antagonista requerida para disminuir la actividad de una enzima con respecto a la ausencia del antagonista. Una "cantidad de alteración de función", como se usa en la presente, se refiere a la cantidad de antagonista requerida para alterar la función de una enzima o proteína en relación con la ausencia del antagonista. Las cantidades exactas dependerán del propósito del tratamiento, y se podrán determinar por un experto en la técnica usando técnicas conocidas (ver, 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^o Edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins). La cantidad terapéuticamente efectiva se puede determinar el medir los efectos fisiológicos relevantes, y se puede ajustar en relación con el régimen de dosificación y el análisis

de diagnóstico de la condición del sujeto, y similares. A modo de ejemplo, la medición del nivel sérico de un inhibidor de CRF1 (o, por ejemplo, un metabolito del mismo) en un momento particular después de la administración puede ser indicativo de si se ha administrado una cantidad terapéuticamente efectiva.

5 Para cualquier compuesto descrito en la presente, la cantidad terapéuticamente efectiva se puede determinar inicialmente a partir de ensayos de cultivo de células. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones del o de los compuestos activos que son capaces de lograr los métodos descritos en la presente, como se mide usando los métodos descritos en la presente o conocidos en la técnica.

10 Las cantidades terapéuticamente eficaces para usarse en humanos también se pueden determinar a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para humanos para lograr una concentración que se ha encontrado que es efectiva en animales. La dosis en humanos se puede ajustar al monitorear la efectividad de compuestos y al ajustar la dosificación hacia arriba o hacia abajo, como se describió anteriormente. El ajuste de la dosis para lograr la máxima eficacia en humanos con base en los métodos descritos anteriormente y otros métodos
15 está dentro de las capacidades del experto en la técnica. El ajuste de la dosis para lograr la máxima eficacia o toxicidad de ventana terapéutica en humanos con base en los métodos descritos anteriormente y otros métodos está dentro de las capacidades del experto en la técnica.

20 El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente, se refiere a esa cantidad del agente terapéutico suficiente para mejorar el trastorno, como se describió anteriormente. Por ejemplo, para el parámetro dado, una cantidad terapéuticamente efectiva mostrará un incremento o disminución de al menos 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o al menos 100 %. La eficacia terapéutica también se puede expresar como una disminución o incremento de "-veces". Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva puede tener al menos un efecto de 1,2 veces, 1,5 veces, 2 veces, 5 veces o más sobre un control.

25 Los términos "QD", "qd" y "q.d." se refieren a una vez al día, es decir, un fármaco o agente terapéutico se administra una vez al día durante la duración del régimen terapéutico.

30 Los términos "BD", "bd" y "b.i.d" se refieren a dos veces al día, es decir, un fármaco o agente terapéutico se administra dos veces al día durante la duración del régimen terapéutico.

Los términos "QID", "qid" y "q.i.d" se refieren a tres veces al día, es decir, un fármaco o agente terapéutico se administra tres veces al día durante la duración del régimen terapéutico.

35 Las dosis se pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente y el compuesto que se emplea. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debe ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente con el paso del tiempo. El tamaño de la dosis también se determinará por la existencia, naturaleza y grado de cualquier efecto secundario adverso. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular está dentro de la habilidad del médico. En general, el tratamiento se
40 inicia con dosis más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis se incrementa en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. Las cantidades e intervalos de dosis se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado efectivos para la indicación clínica particular que se trata. Esto proporcionará un régimen terapéutico que es proporcional a la severidad del estado de enfermedad del individuo.

45 Como se usa en la presente, el término "administrar" significa administración oral, administración como un supositorio, contacto tópico, administración intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralesional, intratecal, intracraneal, intranasal o subcutánea, o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una bomba mini osmótica, a un sujeto. La administración es por cualquier vía, incluida parenteral y transmucosa
50 (por ejemplo, bucal, sublingual, palatina, gingival, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intra-arteriolar, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan al uso de formulaciones liposomales, infusión intravenosa, parches transdérmicos, etc. Por "co-administrar" se entiende que una composición descrita en la presente se administra al mismo tiempo, justo antes o justo después de la
55 administración de una o más terapias adicionales (por ejemplo, agente anticancerígeno, producto quimioterapéutico o tratamiento para una enfermedad neurodegenerativa). El compuesto de la invención se puede administrar solo o se puede co-administrar al paciente. La coadministración quiere decir incluir la administración simultánea o secuencial del compuesto individualmente o en combinación (más de un compuesto o agente). Por lo tanto, las preparaciones también se pueden combinar, cuando se desee, con otras sustancias activas (por
60 ejemplo, para reducir la degradación metabólica). Las composiciones de la presente invención se pueden administrar de manera transdérmica, por una vía tópica, formuladas como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles. Las preparaciones orales incluyen comprimidos, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, obleas, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones, etc., adecuados para ingestión por el paciente. Las preparaciones
65 de forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones de

agua o de agua-propilenglicol. Las composiciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente componentes para proporcionar liberación sostenida y/o comodidad. Estos componentes incluyen polímeros mucomiméticos aniónicos de alto peso molecular, polisacáridos gelificantes y sustratos portadores de fármacos finamente divididos. Estos componentes se analizan con mayor detalle en la patente de Estados Unidos Núms. 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; y 4,861,760. Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar como microesferas para liberación lenta en el cuerpo. Por ejemplo, las microesferas se pueden administrar mediante inyección intradérmica de microesferas que contienen fármaco, que se liberan lentamente de manera subcutánea (ver Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995); como formulaciones de gel biodegradables e inyectables (ver, por ejemplo, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); o como microesferas para administración oral (ver, por ejemplo, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). En otra realización, las formulaciones de las composiciones de la presente invención se pueden administrar por el uso de liposomas que se fusionan con la membrana celular o se endocitosan, es decir, al emplear ligandos de receptor unidos al liposoma, que se unen a receptores de proteína de membrana superficial de la célula que da por resultado endocitosis. Al usar liposomas, particularmente donde la superficie liposómica porta ligandos receptores específicos para células diana, o se dirigen preferentemente de otro modo a un órgano específico, se puede enfocar la administración de las composiciones de la presente invención en 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, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989). Las composiciones de la presente invención también se pueden administrar como nanopartículas.

Por "co-administrar" se quiere decir que una composición descrita en la presente se administra al mismo tiempo, justo antes o justo después de la administración de una o más terapias adicionales. Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o se pueden co-administrar al paciente. La coadministración quiere decir incluir la administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en combinación (más de un compuesto). Las composiciones de la presente invención se pueden administrar de manera transdérmica, por una vía tópica, o formuladas como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos y aerosoles.

Para cualquier compuesto descrito en la presente, la cantidad terapéuticamente efectiva se puede determinar inicialmente a partir de ensayos de cultivo de células. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones del o de los compuestos activos que son capaces de lograr los métodos descritos en la presente, como se mide usando los métodos descritos en la presente o conocidos en la técnica.

Utilizando las enseñanzas proporcionadas en la presente, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico efectivo que no provoque toxicidad sustancial y sin embargo, sea efectivo para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente particular. Esta planificación debe implicar la elección cuidadosa del compuesto activo al considerar factores tal como potencia de compuesto, biodisponibilidad relativa, peso corporal del paciente, presencia y severidad de los efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

Los compuestos descritos en la presente se pueden usar en combinación uno con otro, con otros agentes activos conocidos que son útiles en el tratamiento del cáncer (por ejemplo, cáncer de colon), enfermedad cardiovascular, enfermedad metabólica, enfermedad o trastorno inmunitario o inflamatorio.

En algunas realizaciones, la coadministración incluye administrar un agente activo dentro de 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 horas, 2 días, 4 días, 1 semana o 1 mes de un segundo agente activo. La coadministración incluye administrar dos agentes activos de manera simultánea, aproximadamente de manera simultánea (por ejemplo, dentro de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20 o 30 minutos uno del otro) o secuencialmente en cualquier orden. En algunas realizaciones, la coadministración se puede lograr por coformulación, es decir, preparar una composición farmacéutica individual que incluye ambos agentes activos. En otras realizaciones, los agentes activos se pueden formular por separado. En otra realización, los agentes activos y/o complementarios se pueden enlazar o conjugar entre sí. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente se pueden combinar con tratamientos para cáncer (por ejemplo, cáncer de colon), enfermedad cardiovascular, enfermedad metabólica, enfermedad o trastorno inmunitario o inflamatorio.

Los compuestos descritos en la presente se pueden administrar para tratar una enfermedad o trastorno de fertilidad y/o cáncer. En este sentido, los compuestos descritos en la presente se pueden administrar ya sea solos para tratar estas enfermedades o trastornos o se pueden coadministrar con otro agente terapéutico para tratar estas enfermedades o trastornos.

Los compuestos divulgados en la presente se pueden coadministrar con un agonista o antagonista de la función de CRF₁. Los compuestos descritos en la presente se pueden co-administrar con un agente anticancerígeno/quimioterapéutico convencional.

"Agente anticancerígeno" se usa de acuerdo con su significado ordinario simple 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 proliferación de células. En algunas realizaciones, un agente anticancerígeno es un quimioterapéutico. En algunas realizaciones, un agente anticancerígeno es un agente identificado en la presente que tiene utilidad en métodos para tratar el cáncer. En algunas realizaciones, un agente anticancerígeno es un agente aprobado por la FDA o una agencia reguladora similar de un país que no sea EE. UU., para tratar el

5 cáncer. Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de MEK (por ejemplo, MEK1, MEK2, o MEK1 y MEK2) (por ejemplo, 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 (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, busulfano, melfalán, mecloretamina, uramustina, tiotepa, nitrosoureas, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina,

10 ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, musitna, semustina, estreptozocina, triazenos (decarbазина)), antimetabolitos (por ejemplo, 5-azatioprina, leucovorina, capecitabina, fludarabina, gemcitabina, pemetrexed, raltitrexed, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina), etc.), alcaloides vegetales (por ejemplo, ciclofosfamida, vincristina, vinorelbina, vindesina, podofilotoxina, paclitaxel, docetaxel, etc.), inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, irinotecán, topotecán, amsacrina, etopósido (VP16), fosfato de etopósido, tenipósido, etc.), antibióticos antitumorales (por ejemplo, doxorubicina, adriamicina, daunorrubicina, epirubicina, actinomicina, bleomicina, mitomicina, mitoxantrona, plicamicina, etc.), compuestos basados en platino (por ejemplo, cisplatino, oxaloplatino, carboplatino),

20 antracenodiona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiurea), derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbазина), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), inhibidores de señalización de proteína cinasa activada por mitógenos (por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002, inhibidores de Syk, inhibidores de mTOR, anticuerpos (por ejemplo, rituxan), gosifol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido holo-transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza- 2'-desoxicitidina, ácido holo-transretinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-

25 demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adicpenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrine; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética-1 antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrinastina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatiroxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastato; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilstaurosporina; derivados betalactámicos; beta-aletina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilispermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina;

40 calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela del canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatamo; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; desloreline; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; gadolinio texafirina; nitrato de galio; galocitabina; ganirélix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina;

55 ilomastato; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de receptor de factor de crecimiento tipo insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorrubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazola; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón alfa leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos lipófilos de platino; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; lutecio texafirina; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastato; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteinasas de matriz; menogarilo; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble hebra no coincidente; mitoguaona;

60 mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil

lípido A+pared celular de miobacteria sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia
 basada en supresores de tumores múltiples 1; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de
 pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip;
 5 naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartogastim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico;
 endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina;
 O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina;
 inductor de citocinas orales; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilirizoxina;
 10 ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato sódico
 de pentosano; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perilílico; fenazinicina; fenilacetato;
 inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexima; placetina A; placetina B;
 inhibidor de activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina;
 porfímero sódico; porfomicina; predinona; propil-bisacridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteasoma;
 15 inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C;
 microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas;
 pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxieterile piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron;
 inhibidores de proteína farnesil transferasa ras; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada;
 etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohitukina; romurtida; roquinimex;
 20 rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina;
 inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de transducción de señal; moduladores
 de transducción de señal; proteína de unión a antígeno de cadena individual; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato
 de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico;
 espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; inhibidor de células madre;
 25 inhibidores de la división de células madre; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista de
 péptidos intestinales vasoactivos superactivos; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglucanos sintéticos;
 talimustina; metioduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores
 de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazolina; taliblastina; tiocoralina;
 30 trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptor de timopoyetina; timotrinano;
 hormona estimulante de tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina;
 toremifeno; factor de células madre totipotente; inhibidores de traducción; tretinoína; triacetiluridina; tricitabina;
 trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tifostinas; inhibidores de IUBC;
 35 ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocinasa;
 vaporeotida; variolina B; sistema de vectores, terapia génica de eritrocitos; velaesol; veramina; verdinas;
 verteporfina; vinorelbina; vinoxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; zinostatina estimalámero;
 adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol;
 40 acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida;
 amacrino; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastato;
 benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimetilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina;
 brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracamida; carbetímero; carboplatino;
 carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de
 45 crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino;
 dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato
 de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elasmotrucina;
 enloplatino; enpromate; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina;
 estramustina; estramustina fosfato sódico; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de
 50 fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona;
 fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiaurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida;
 iimofosina; interleucina I1 (incluida interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b;
 interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán;
 acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina;
 55 clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megesterol; acetato
 de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina;
 meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano;
 clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazoya; nogalamycina; ormaplatino; oxisurano;
 pegaspargasa; peliomycin; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán;
 60 clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiomicina; prednimustina; clorhidrato de
 procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de
 safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio;
 espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán de sodio; tegafur;
 clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa;
 65 tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricitabina; trimetrexato;
 glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporeotida;
 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
 65 modulan la formación o estabilidad de los microtúbulos, (por ejemplo, Taxol.TM (es decir, paclitaxel), Taxotere.TM,
 compuestos que comprenden el esqueleto de taxano, Erbulozol (es decir, R-55104), Dolastatina 10 (es decir, DLS-

10 y NSC-376128), isetionato de Mivobulina (es decir, como CI-980), Vincristina, NSC-639829, Discodermolida (es decir, como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, es decir, E-7010), altorritinas (por ejemplo, altorritina A y altorritina C), espongistatinas (por ejemplo, espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9), clorhidrato de cemadotina (es decir, LU-103793 y NSC-D-669356), epotilonas (por ejemplo, epotilona A, epotilona B, epotilona C (es decir, desoxiepotilona A o dEpoA), epotilona D (es decir, KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), epotilona E, epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (es decir, BMS-310705), 21-hidroxiopotilona D (es decir, desoxiepotilona F y dEpoF), 26- fluoroepotilona, auristatina PE (es decir, NSC-654663), soblidotina (es decir, TZX-1027), LS-4559-P (Pharmacia, es decir, LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, es decir, LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, es decir, WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, es decir, ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), criptoficina 52 (es decir, LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, es decir, AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, es decir, AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina (es decir, NSC-106969), T-138067 (Tularik, es decir, T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, es decir, DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), oncocidina A1 (es decir, BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), fijianolida B, laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, i.e. SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-569), narcosina (también conocida como NSC-5366), naspapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, es decir, MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), monsatrol, inanocina (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, Desatleleuterobina, Isoeleuterobina A y Z-Eleuterobina), Caribaeosido, Caribaeolina, 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), Diozostatina, (-)- Fenilalhistina (es decir, NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Miosverina B, D-43411 (Zentaris, es decir, D-81862), A-28999 (Abbott), A-3183 (Abbott), HTI-286 (es decir, SPA10-1, sal de trifluoroacetato), (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatina fosfato sódico, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi)), esteroides (por ejemplo, dexametasona), finasterida, inhibidores de la aromatasa, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) tal como goserelina o leuprolida, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (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), inmunostimulantes (por ejemplo, Bacillus de Calmette-Guérin (BCG), levamisol, interleucina-2, alfa-interferón, etc.), anticuerpos monoclonales (por ejemplo, anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR y anti-VEGF), inmunotoxinas (por ejemplo, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD33-caliquemina, conjugado de anticuerpo monoclonal anti-CD22-exotoxina de pseudomonas, etc.), radioinmunoterapia (por ejemplo, anticuerpo monoclonal anti-CD20 conjugado con ¹¹¹In, ⁹⁰Y o ¹³¹I, etc.), triptolida, homoharringtonina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, topotecán, itraconazol, vindesina, cerivastatina, vincristina, desoxiadenosina, serratina, pitavastatina, irinotecán, clofazimina, 5-noniloxitriptamina, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inhibidores de EGFR, terapia dirigida al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o terapéutico (por ejemplo, gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbix™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib /HLI-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 usa de acuerdo con su significado ordinario simple y se refiere a una composición química o compuesto que tiene propiedades antineoplásicas o la capacidad de inhibir el crecimiento o proliferación de células.

Los compuestos divulgados en la presente se pueden co-administrar con un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, como se usa en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo, un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo, una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo, un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo, una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina); (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador descendente de receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo, bicalutamida,

flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo, megestrol acetato), un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de 5-alfa-reductasa tal como finasterida; (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo, un inhibidor de metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor de la función de receptor de activador del plasminógeno urocinasa); (iv) un inhibidor de la función de factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo de factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina cinasa o un inhibidor de serina/treonina cinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, un inhibidor de tirosina cinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazoli-n-4-amina (gefitinib, AZD 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi) quinazoli-n-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia de factor de crecimiento derivado de plaquetas o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab, compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo, linomida, un inhibidor de la función integrina $\alpha_5\beta_3$ o una angiostatina); (vi) un agente de daño vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213; (vii) un agente usado en terapia antisentido, por ejemplo, uno dirigido a uno de las dianas listadas anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras; (viii) un agente usado en un enfoque de terapia génica, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tal como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques GDEPT (terapia de profármaco enzimático dirigido a genes) tal como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tal como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; o (ix) un agente usado en un enfoque inmunoterapéutico, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales de paciente, tal como transfección con citocinas tal como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas tal como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

En realizaciones, los compuestos divulgados en la presente se pueden coadministrar con un anticuerpo, tal como un anticuerpo monoclonal que se dirige a linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-a116R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax 11-15) o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo, omalizumab).

En realizaciones, el tratamiento del cáncer incluye la administración de una cantidad efectiva de al menos dos de los siguientes: un inhibidor de CRF1, un inhibidor de la vía PD-L1/PD-1, un inhibidor de CTLA-4, un anticuerpo agonista de CD137 (4-1BB). En algunas realizaciones, el método puede comprender el uso de dos o más combinaciones.

En una realización adicional, los compuestos descritos en la presente se pueden coadministrar con agentes radioterapéuticos convencionales que incluyen, de modo no taxativo, radionúclidos tal como ^{47}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At y ^{212}Bi , opcionalmente conjugados con anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales.

Además, un inhibidor de CRF₁ se puede combinar con la administración terapéutica de células inmunitarias, algunas veces referida como transferencia celular adoptiva. Estas células pueden ser células del paciente, un donante genéticamente relacionado o no relacionado, pueden estar genéticamente modificadas (por ejemplo, células CAR-T, células NK, etc.), líneas de células, líneas de células genéticamente modificadas y versiones vivas o muertas de lo anterior. Los inhibidores de CRF1 también se pueden combinar con vacunas de cualquier tipo (por ejemplo, proteínas/péptidos, virales, bacterianas, celulares) para estimular las respuestas inmunitarias al cáncer.

Los inhibidores de CRF₁/antagonistas de CRF₁ divulgados en la presente se pueden administrar por cualquier vía aceptable, oral, intraadiposa, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosa, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en cremas, en composiciones de lípidos, mediante un catéter, a través de un lavado, a través de infusión continua, mediante infusión, mediante inhalación, mediante inyección, mediante administración local, mediante perfusión localizada, baño de células diana directamente, o cualquier combinación de lo mismo.

Los inhibidores de CRF₁/antagonistas de CRF divulgados en la presente se pueden administrar por cualquier vía aceptable, oral, intraadiposa, intraarterial, intraarticular, intracraneal, intradérmica, intralesional, intramuscular, intranasal, intraocular, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrarrectal, intratecal, intratraqueal, intratumoral, intraumbilical, intravaginal, intravenosa, intravesicular, intravítrea, liposomal, local, mucosa, parenteral, rectal, subconjuntival, subcutánea, sublingual, tópica, transbucal, transdérmica, vaginal, en

cremas, en composiciones de lípidos, mediante un catéter, a través de un lavado, a través de infusión continua, mediante infusión, mediante inhalación, mediante inyección, mediante administración local, mediante perfusión localizada, baño de células diana directamente, o cualquier combinación de lo mismo.

- 5 Los inhibidores de CRF₁/antagonistas de CRF divulgados en la presente se pueden administrar una vez al día hasta que el estudio alcance el criterio de valoración. Los inhibidores de CRF₁/antagonistas de CRF₁ divulgados en la presente se pueden administrar al menos tres veces, pero en algunos estudios cuatro o más veces dependiendo de la duración del estudio y/o el diseño del estudio.
- 10 Las composiciones divulgadas en la presente se pueden usar en combinación con terapia contra cáncer adicional. En algunas realizaciones, la terapia de cáncer distinta comprende cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia con toxinas, inmunoterapia, crioterapia o terapia génica. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer resistente a la quimioterapia o radio-resistente.
- 15 Una "célula", como se usa en la presente, se refiere a una célula que lleva a cabo una función metabólica u otra función suficiente para preservar o replicar su ADN genómico. Una célula se puede identificar por métodos bien conocidos en la técnica que incluyen, por ejemplo, presencia de una membrana intacta, tinción por un colorante particular, capacidad para producir progenie o, en el caso de un gameto, capacidad para combinarse con un segundo gameto para producir una descendencia viable. Las células pueden incluir células procariotas y eucariotas. Las células procariotas incluyen, pero no se limitan a, bacterias. Las células eucariotas incluyen, pero no se limitan a, células de levadura y células derivadas de plantas y animales, por ejemplo, células de mamífero, de insecto (por ejemplo, spodoptera) y humanas. Las células pueden ser útiles cuando son naturalmente no adherentes o se han tratado para no adherirse a las superficies, por ejemplo, por tripsinización.
- 20
- 25 "Control" o "experimento de control" se usa de acuerdo con su significado ordinario simple y se refiere a un experimento en el que los sujetos o reactivos del experimento se tratan como en un experimento paralelo, excepto por la omisión de un procedimiento, reactivo o variable del experimento. En algunos casos, el control se usa como un estándar de comparación en la evaluación de efectos experimentales. En algunas realizaciones, un control es la medición de la actividad de una proteína en la ausencia de un compuesto como se describe en la presente (que incluye realizaciones y ejemplos).
- 30

El término "modulador" se refiere a una composición que incrementa o disminuye el nivel de una molécula diana o la función de una molécula diana o el estado físico de la diana de la molécula. En algunas realizaciones, un modulador de enfermedad asociado con CRF₁ es un compuesto que reduce la severidad de uno o más síntomas de una enfermedad asociada con CRF₁ (por ejemplo, un trastorno endocrino, un cáncer que incluye, pero no se limita a TART o OART). Un modulador de CRF₁ es un compuesto que incrementa o disminuye la actividad o función o nivel de actividad o nivel de función de CRF₁. Un modulador puede actuar solo, o puede usar un cofactor, por ejemplo, una proteína, ion metálico o molécula pequeña. Los ejemplos de moduladores incluyen compuestos de molécula pequeña y otras moléculas bioorgánicas. Numerosas bibliotecas de compuestos de molécula pequeña (por ejemplo, bibliotecas combinatorias) están comercialmente disponibles y pueden servir como un punto de partida para identificar un modulador. El experto en la técnica es capaz de desarrollar uno o más ensayos (por ejemplo, ensayos bioquímicos o basados en células) en los cuales las bibliotecas de compuestos se pueden examinar a fin de identificar uno o más compuestos que tienen las propiedades deseadas; a partir de entonces, el químico médico experto es capaz de optimizar el uno o más compuestos, por ejemplo, al sintetizar y evaluar análogos y derivados de los mismos. Los estudios de modelado sintético y/o molecular también se pueden utilizar en la identificación de un activador.

El término "modular" se usa de acuerdo con su significado ordinario simple y se refiere al acto de cambiar o variar una o más propiedades. "Modulación" se refiere al proceso de cambiar o variar una o más propiedades. Por ejemplo, como se aplica a los efectos de un modulador en una proteína diana, modular significa cambiar al incrementar o disminuir una propiedad o función de la molécula diana o la cantidad de la molécula diana. En realizaciones, los términos "modular", "modulación" y similares se refieren a la capacidad de una molécula (por ejemplo, un activador o un inhibidor) para incrementar o disminuir la función o actividad de CRF₁, ya sea directa o indirectamente, con respecto a la ausencia de la molécula.

El término "asociado" o "asociado con" en el contexto de una sustancia o actividad o función de sustancia asociada con una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad asociada con proteínas, un trastorno endocrino, una enfermedad asociada con actividad de CRF₁, una enfermedad asociada con CRF₁ (por ejemplo, tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART)) significa que la enfermedad (por ejemplo, tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART)) se provoca por (en su totalidad o en parte), o un síntoma de la enfermedad se provoca por (en su totalidad o en parte) la sustancia o actividad o función de sustancia. Por ejemplo, un trastorno endocrino asociado con la actividad o función de CRF₁ puede ser un trastorno endocrino que resulta (total o parcialmente) de una función de CRF₁ aberrante (por ejemplo, actividad enzimática, interacción proteína-proteína, vía de señalización) o un trastorno endocrino en el que un síntoma particular de la enfermedad está causado (total o parcialmente) por una actividad o función de CRF₁ aberrante. Como se usa en la presente, lo que se describe como asociado con una

enfermedad, si es un agente causal, puede ser una diana para el tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, un trastorno endocrino asociado con la actividad o función de CRF₁ o una enfermedad asociada con CRF₁ (por ejemplo, un trastorno endocrino que incluye, pero no se limita a, TART u OART), se puede tratar con un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, modulador de CRF₁, inhibidor de CRF₁ o antagonista de CRF₁), en el caso donde la actividad o función incrementada de CRF₁ (por ejemplo, actividad de la vía de señalización) provoca la enfermedad (por ejemplo, un trastorno endocrino tal como TART u OART). Por ejemplo, un trastorno endocrino asociado con la actividad o función de CRF₁ o un trastorno endocrino asociado con CRF₁, se puede tratar con un modulador de CRF₁ o inhibidor de CRF₁, en el caso donde la actividad o función incrementada de CRF₁ (por ejemplo, actividad de la vía de señalización) provoca la enfermedad.

El término "aberrante", como se usa en la presente, se refiere a diferente de lo normal. Cuando se usa para describir la actividad enzimática o la función de la proteína, aberrante se refiere a la actividad o función que es mayor o menor que un control normal o el promedio de muestras de control normales no enfermas. La actividad aberrante puede referirse a una cantidad de actividad que da por resultado una enfermedad, donde el retorno de la actividad aberrante a una cantidad normal o no asociada a la enfermedad (por ejemplo, mediante la administración de un compuesto o el uso de un método como se describe en la presente), da como resultado la reducción de la enfermedad o uno o más síntomas de la enfermedad.

El término "vía de señalización", como se usa en la presente, se refiere a una serie de interacciones entre componentes celulares y opcionalmente extracelulares (por ejemplo, proteínas, ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, iones, lípidos) que transmite un cambio en un componente a uno o más de otros componentes, que a su vez puede transmitir un cambio a componentes adicionales, que se propaga opcionalmente a otros componentes de la vía de señalización. Por ejemplo, la unión de un CRF₁ con un compuesto como se describe en la presente puede reducir el nivel de un producto de la reacción catalizada por CRF₁ o el nivel de un derivado corriente abajo del producto o la unión puede reducir las interacciones entre el CRF₁ o un producto de reacción y efectores corriente abajo o componentes de la ruta de señalización (por ejemplo, ruta de cinasa MAP), lo que resulta en cambios en el crecimiento, proliferación o supervivencia celular.

Como se usa en la presente, los términos "factor liberador de corticotropina tipo 1", "CRF₁", "receptor de hormona liberadora de corticotropina 1" y "CHHR1" y todos los demás términos aceptados en la técnica relacionada, muchos de los cuales se exponen más adelante, se refieren a un compuesto capaz de modular, ya sea directa o indirectamente, el receptor CRF₁ en un ensayo *in vitro*, un modelo *in vivo* y/u otros medios indicativos de eficacia terapéutica. Los términos también se refieren a un compuesto que exhibe al menos algún beneficio terapéutico en un sujeto humano.

La frase "en una cantidad suficiente para efectuar un cambio" significa que hay una diferencia detectable entre un nivel de un indicador medido antes (por ejemplo, un nivel de línea de base) y después de la administración de una terapia particular. Los indicadores incluyen cualquier parámetro objetivo (por ejemplo, concentración sérica) o parámetro subjetivo (por ejemplo, la sensación de bienestar de un sujeto).

La "actividad" de una molécula puede describir o referirse a la unión de la molécula a un ligando o a un receptor; a la actividad catalítica; a la capacidad de estimular la expresión génica o la señalización, diferenciación o maduración celular; a la actividad antigénica; a la modulación de actividades de otras moléculas; y similares. El término "actividad proliferativa" abarca una actividad que promueve, que es necesaria para, o que se asocia específicamente con, por ejemplo, división celular normal, así como cáncer, tumores, displasia, transformación celular, metástasis y angiogénesis.

"Sustancialmente puro" indica que un componente constituye más de aproximadamente 50 % del contenido total de la composición, y habitualmente más de aproximadamente 60 % del contenido total de polipéptidos. Más habitualmente, "sustancialmente puro" se refiere a composiciones en las cuales al menos 75 %, al menos 85 %, al menos 90 % o más de la composición total es el componente de interés. En algunos casos, el polipéptido constituirá más de aproximadamente 90 %, o más de aproximadamente 95 % del contenido total de la composición (porcentaje con base en peso por peso).

Los términos "se une específicamente" y "se une selectivamente", cuando se refieren a un ligando/receptor, anticuerpo/antígeno u otro par de unión, indican una reacción de unión que es determinante de la presencia de la proteína en una población heterogénea de proteínas y otros productos biológicos. Por lo tanto, en condiciones designadas, un ligando específico se une a un receptor particular y no se une en una cantidad significativa a otras proteínas presentes en la muestra. El anticuerpo, o composición de unión derivada del sitio de unión a antígeno de un anticuerpo, del método contemplado se une a su antígeno, o una variante o muteína de este, con una afinidad que es al menos dos veces mayor, al menos 10 veces mayor, al menos 20 veces mayor o al menos 100 veces mayor que la afinidad con cualquier otro anticuerpo, o composición de unión derivada de este. En realizaciones, el anticuerpo tendrá una afinidad que es mayor que aproximadamente 10⁹ litros/mol, como se determina, por ejemplo, por análisis de Scatchard (Munsen, et al. (1980) *Analyt. Biochem.* 107:220-239).

Los términos "ADN", "ácido nucleico", "molécula de ácido nucleico", "polinucleótido" y similares se usan

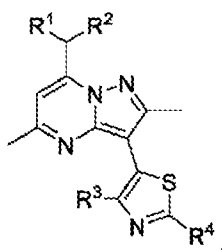
indistintamente en la presente para referirse a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sea desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. Los ejemplos no limitantes de polinucleótidos incluyen ácidos nucleicos lineales y circulares, ARN mensajero (ARNm), ADN complementario (ADNc), polinucleótidos recombinantes, vectores, sondas, cebadores y similares.

Como se usa en la presente, los términos "variantes" y "homólogos" se usan indistintamente para referirse a secuencias de aminoácidos o ácidos nucleicos que son similares a secuencias de aminoácidos o ácidos nucleicos de referencia, respectivamente. El término abarca variantes de origen natural y variantes de origen no natural. Las variantes que se presentan de manera natural incluyen homólogos (polipéptidos y ácidos nucleicos que difieren en secuencia de aminoácidos o nucleótidos, respectivamente, de una especie a otra) y variantes alélicas (polipéptidos y ácidos nucleicos que difieren en secuencia de aminoácidos o nucleótidos, respectivamente, de un individuo a otro dentro de una especie). Por lo tanto, las variantes y homólogos abarcan secuencias de aminoácidos y ácido nucleico que se presentan de manera natural codificadas por estas y sus isoformas, así como variantes de corte y empalme de una proteína o gen. Los términos también abarcan secuencias de ácido nucleico que varían en una o más bases de una secuencia de ácido nucleico que se presenta de manera natural pero que aún se traducen en una secuencia de aminoácidos que corresponde a la proteína que se presenta de manera natural debido a la degeneración del código genético. Las variantes y homólogos que se no presentan de manera natural incluyen polipéptidos y ácidos nucleicos que comprenden un cambio en la secuencia de aminoácidos o nucleótidos, respectivamente, donde el cambio en la secuencia se introduce artificialmente (por ejemplo, muteínas); por ejemplo, el cambio se genera en el laboratorio por intervención humana ("mano del hombre"). Por lo tanto, las variantes y homólogos que se no presentan de manera natural también se pueden referir a aquellos que difieren de las secuencias que se presentan de manera natural por una o más sustituciones y/o etiquetas y/o conjugados conservadores.

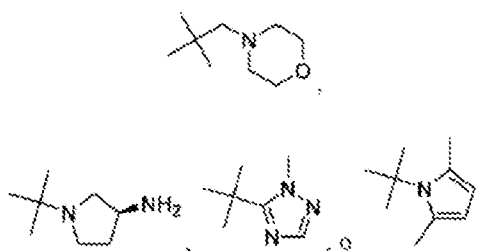
El término "muteínas", como se usa en la presente, se refiere ampliamente a proteínas recombinantes mutadas. Estas proteínas usualmente llevan sustituciones de aminoácidos individuales o múltiples y con frecuencia se derivan de genes clonados que se han sometido a mutagénesis dirigida al sitio o aleatoria, o de genes completamente sintéticos.

II. Compuestos

En un aspecto proporcionado en la presente, se encuentra un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R^1 y R^2 son independientemente etilo o n-propilo. R^3 es hidrógeno, Cl, Br, metilo, trifluorometilo o metoxi. R^4 es hidrógeno, Br, R^aR^bN -, metoximetilo, n-butilo, acetamido, piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo,

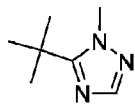


R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo de C_1 - C_3 , $H_2NCH_2CH_2$ -, $(CH_3)_3COC(O)NHCH_2CH_2$ -, o $CH_3CH_2CH_2NHCH_2CH_2$ -. En realizaciones, el inhibidor forma un enlace irreversible con el residuo de aminoácido. En realizaciones, el enlace es un enlace covalente.

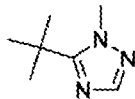
En ciertas realizaciones, R^3 es Cl, Br, metilo o trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, R^3 es Cl, Br, o metilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es Br, R^aR^bN -, piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo, o



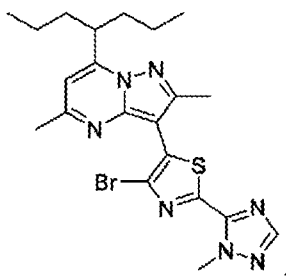
5 En ciertas realizaciones, R^4 es morfolin-4-ilo o



En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno, Br, R^aR^bN - y R^a y R^b son independientemente alquilo de C_1 - C_3 .

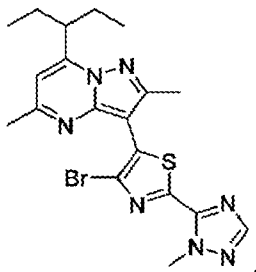
10

En ciertas realizaciones, el compuesto es



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

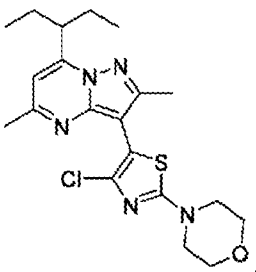
En ciertas realizaciones, el compuesto es



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 La invención se define mediante las reivindicaciones. Cualquier materia que este fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Los siguientes párrafos son parte de la divulgación, pero no se reivindican.

En un aspecto descrito en la presente, hay un método para tratar a un sujeto en necesidad del mismo que

comprende administrar una astresina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. Un astresina en general se refiere a un antagonista no selectivo de hormona liberadora de corticotropina que reduce la síntesis de ACTH y cortisol.

- 5 En un aspecto descrito en la presente, hay un método para tratar hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una astresina o una variante que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con la misma o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En un aspecto descrito en la presente, hay un método para tratar hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) en un sujeto en necesidad del mismo, el método que comprende: (i) medir un nivel hormonal en el sujeto en necesidad del mismo; (ii) administrar una astresina o una variante que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con la misma, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma; y repetir los pasos (i) y (ii) hasta que el nivel hormonal alcance un intervalo predeterminado seguido de una terapia de mantenimiento de una dosificación diaria de la astresina.
- 10
- 15 En un aspecto descrito en la presente, hay un método para mejorar los síntomas hiperandrogénicos en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una astresina o una variante que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con la misma o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En un aspecto descrito en la presente, hay un método para tratar irregularidad menstrual, disfunción ovulatoria o infertilidad, en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una astresina o una variante que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con la misma o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En un aspecto descrito en la presente, hay un método para mejorar los síntomas metabólicos en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una astresina o una variante que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con la misma o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 20
- 25 En un aspecto descrito en la presente, hay un método para mejorar la calidad de vida en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar una astresina o una variante que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con la misma o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

III. Composiciones farmacéuticas

- 30 En un aspecto, se proporciona una composición farmacéutica, para el uso reivindicado, que incluye un compuesto como se describe en la presente, incluidas realizaciones, o la fórmula estructural (I), y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 35 Los compuestos (por ejemplo, inhibidores/antagonistas de CRF₁) de la presente divulgación pueden estar en la forma de composiciones adecuadas para administración a un sujeto. En general, estas composiciones son "composiciones farmacéuticas" que comprenden un compuesto (por ejemplo, inhibidores/ antagonistas de CRF₁) y uno o más diluyentes, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente aceptables. En ciertas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, inhibidor/antagonista de CRF₁) está presente en una cantidad terapéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en los métodos de la presente divulgación; por lo tanto, por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar *ex vivo* o *in vivo* a un sujeto a fin de practicar los métodos y usos terapéuticos y profilácticos descritos en la presente.
- 40
- 45 En un aspecto descrito en la presente, hay una composición farmacéutica en la forma de una cápsula que comprende una astresina o una variante que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con la misma, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. En un aspecto descrito en la presente, hay una composición farmacéutica en la forma de un comprimido que comprende una astresina o una variante que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con la misma, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 50 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden formular para ser compatibles con el método o vía de administración propuesta; las vías de administración de ejemplo se exponen en la presente.
- 55 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo (por ejemplo, un inhibidor de la función CRF₁) pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, cápsulas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes, soluciones, microperlas o elixires. Las composiciones farmacéuticas propuestas para uso oral se pueden preparar para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes tal como, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservadores a fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos, cápsulas y similares contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para fabricación de los mismos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.
- 60
- 65

Los comprimidos, cápsulas y similares adecuadas para administración oral se pueden no recubrir o recubrir para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y de este modo, proporcionar una acción sostenida. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada. Los agentes adicionales incluyen partículas biodegradables o biocompatibles o una sustancia polimérica tal como poliésteres, ácidos de poliamina, hidrogel, polivinilpirrolidona, polianhídridos, ácido poliglicólico, acetato de etilen-vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfato de protamina, o copolímeros de lactida/glicolida, copolímeros de polilactida/glicolida, o copolímeros de acetato de etilen-vinilo a fin de controlar la administración de una composición administrada. Por ejemplo, el agente oral se puede atrapar en microcápsulas preparadas por técnicas de coacervación o por polimerización interfacial, por el uso de microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina o microcápsulas de poli(metilmacrolato), respectivamente, o en un sistema de administración de fármacos coloidales. Los sistemas de dispersión coloidal incluyen complejos de macromoléculas, nanocápsulas, microesferas, microperlas y sistemas basados en lípidos que incluyen emulsiones de aceite en agua, micelas mixtas y liposomas. Los métodos para la preparación de las formulaciones mencionadas anteriormente serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, caolín, o celulosa microcristalina o como cápsulas de gelatina blanda donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para fabricación de los mismos. Estos excipientes pueden ser agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes de dispersión o humectantes, por ejemplo, una fosfatida que se presenta de manera natural (por ejemplo, lecitina), o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga (por ejemplo, para heptadecaetilenoxietanol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol), o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de polietileno sorbitán). Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservadores.

Las suspensiones oleosas se pueden formular al suspender el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuate, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden adicionar agentes edulcorantes tal como aquellos expuestos anteriormente, y agentes saborizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente de dispersión o humectante, y opcionalmente uno o más agentes de suspensión y/o conservadores. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ejemplifican en la presente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuate, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se presentan de manera natural, por ejemplo, goma acacia o goma tragacanto; fosfatidos que se presentan de manera natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos; hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán; y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán.

Las composiciones farmacéuticas habitualmente comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor/antagonista de CRF_1 contemplado por la presente divulgación y uno o más agentes de formulación farmacéutica y fisiológicamente aceptables. Los diluyentes, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico y bisulfato de sodio), conservadores (por ejemplo, alcohol bencílico, metil parabenos, etilo o n-propilo, p-hidroxibenzoato), agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes de dispersión, solventes, agentes de relleno, agentes volumétricos, detergentes, amortiguadores, vehículos, diluyentes y/o adyuvantes. Por ejemplo, un vehículo adecuado puede ser solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con citrato, posiblemente complementada con otros materiales comunes en composiciones farmacéuticas para administración parenteral. La solución salina amortiguada neutra o la solución salina mezclada con albúmina de suero son vehículos de ejemplo adicionales. Aquellos expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de amortiguadores que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosis contempladas en la presente. Los amortiguadores habituales incluyen, pero no se limitan a, ácidos débiles farmacéuticamente

aceptables, bases débiles o mezclas de los mismos. Como ejemplo, los componentes amortiguadores pueden ser materiales solubles en agua tal como ácido fosfórico, ácidos tartáricos, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico y sales de los mismos. Los agentes amortiguadores aceptables incluyen, por ejemplo, un amortiguador Tris; N-(2-hidroxietil)piperazina-N'-(ácido 2-etanosulfónico) (HEPES); ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES); sal de sodio de ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES); ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico (MOPS); y ácido N-tris[hidroximetil]metil-3-aminopropanosulfónico (TAPS).

Después de que se ha formulado una composición farmacéutica, se puede almacenar en viales estériles como una solución, suspensión, gel, emulsión, sólido o polvo deshidratado o liofilizado. Estas formulaciones se pueden almacenar en una forma lista para usar, una forma liofilizada que requiere reconstitución antes del uso, una forma líquida que requiere dilución antes del uso u otra forma aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se proporciona en un recipiente de uso individual (por ejemplo, un vial de uso individual, ampolla, jeringa o autoinyector (similar a, por ejemplo, un EpiPen®)), en tanto que se proporciona un recipiente de múltiples usos (por ejemplo, un vial de múltiples usos) en otras realizaciones.

Las formulaciones también pueden incluir portadores para proteger la composición contra degradación o eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye liposomas, hidrogeles, profármacos y sistemas de administración microencapsulados. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o estearato de glicerilo solo, o en combinación con una cera. Se puede usar cualquier aparato de administración de fármacos para administrar un inhibidor/antagonista de CRF₁, incluidos implantes (por ejemplo, bombas implantables) y sistemas de catéter, bombas y dispositivos de inyección lenta, todos los cuales se conocen bien por el experto en la técnica.

Las inyecciones de depósito, que en general se administran de manera subcutánea o de manera intramuscular, también se pueden utilizar para liberar el compuesto (por ejemplo, inhibidor/antagonista de CRF₁) divulgado en la presente durante un período de tiempo definido. Las inyecciones de depósito usualmente se basan en sólidos o aceite y en general comprenden al menos uno de los componentes de formulación expuestos en la presente. Un experto en la técnica está familiarizado con posibles formulaciones y usos de inyecciones de depósito.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión mencionados en la presente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Los diluyentes, solventes y medios de dispersión aceptables que se pueden emplear incluyen agua, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónico, Cremophor® EL (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina amortiguada con fosfato (PBS), etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido) y mezclas adecuadas de los mismos. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión; para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. La absorción prolongada de formulaciones inyectables particulares se puede lograr al incluir un agente que retrasa la absorción (por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina).

La presente divulgación contempla la administración del compuesto (por ejemplo, inhibidor/antagonista de CRF₁) en la forma de supositorios para administración rectal. Los supositorios se pueden preparar al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles.

El compuesto (por ejemplo, inhibidor/antagonista de CRF₁) contemplado por la presente divulgación puede estar en la forma de cualquier otra composición farmacéutica adecuada (por ejemplo, aerosoles para uso nasal o por inhalación) actualmente conocida o desarrollada en el futuro.

IV. Métodos

En ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir una enfermedad que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir un tumor, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir un tumor benigno, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir un tumor maligno, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o

profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir un tumor adrenal, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir un tumor de restos adrenales, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir infertilidad, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir infertilidad masculina, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporcionan en la presente métodos para mejorar o incrementar conteo de esperma, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporcionan en la presente métodos para mejorar o incrementar motilidad de esperma, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporcionan en la presente métodos para mejorar o incrementar morfología de esperma, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir infertilidad femenina, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno proliferativo o hiperproliferativo de acuerdo con las reivindicaciones, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es cáncer. En ciertas realizaciones, la enfermedad proliferativa es un cáncer de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático.

En ciertas realizaciones, el cáncer tratable con los métodos proporcionados en la presente incluye, pero no se limita a, (1) leucemias, incluido, pero no limitado a, leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tal como leucemias mieloblásticas, promielocíticas, mielomonocíticas, monocíticas, eritroleucémicas y síndrome mielodisplásico o un síntoma de las mismas (tal como anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos anillados (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (CMML), (2) leucemias crónicas, incluido, pero no limitado a, leucemia mielocítica (granulocítica), leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas; (3) policitemia vera; (4) linfomas, incluido, pero no limitado a, enfermedad de Hodgkin y enfermedad no de Hodgkin; (5) mielomas múltiples, incluido, pero no limitado a, mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario y plasmacitoma extramedular; (6) macroglobulinemia de Waldenstrom; (7) gammapatía monoclonal de significancia indeterminada; (8) gammapatía monoclonal benigna; (9) enfermedad de cadena pesada; (10) sarcomas óseos y de tejido conectivo, incluido, pero no limitado a, sarcoma óseo, osteosarcoma, condrosarcoma, Ewing sarcoma, tumor maligno de células gigantes, fibrosarcoma de hueso, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rabdomiosarcoma y sarcoma sinovial; (11) tumores cerebrales, incluido, pero no limitado a, glioma, astrocitoma, glioma de tronco cerebral, ependimoma, aligodendroglioma, tumor no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma y linfoma cerebral primario; (12) cáncer de mama, incluido, pero no limitado a, adenocarcinoma, carcinoma lobular (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mutinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio; (13) cáncer suprarrenal, incluido, pero no limitado a, feocromocitoma y carcinoma adrenocortical; (14) cáncer de tiroides, incluido, pero no limitado a, cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico; (15) cáncer de páncreas, incluido, pero no limitado a, insulinooma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, tumor secretor de somatostatina y tumor de células carcinoideas o islotes; (16) cáncer de glándula pituitaria, incluido, pero no limitado a, enfermedad de Cushing, tumor secretor de prolactina, acromegalia y diabetes insipidus; (17) cáncer de ojo, incluido, pero no limitado a, a melanoma ocular tal como melanoma de iris, melanoma coroideo, y melanoma de cuerpo ciliar, y retinoblastoma; (18) cáncer vaginal, incluido, pero no limitado a, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, y melanoma; (19) cáncer vulvar, incluido, pero no limitado a, carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma, y enfermedad de Paget; (20) cánceres cervicales, incluido, pero no limitado a, carcinoma de células escamosas, y adenocarcinoma; (21) cáncer uterino, incluido, pero no limitado a, carcinoma endometrial y sarcoma uterino; (22) cáncer ovárico, incluido, pero no limitado a, carcinoma epitelial ovárico, tumor límite, tumor de células germinales y tumor estromal; (23) cáncer de esófago, incluido, pero no

limitado a, cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de células de avena (células pequeñas); (24) cáncer de estómago, incluido, pero no limitado a, adenocarcinoma, fungoso (polipoide), ulcerante, de propagación superficial, de propagación difusa, linfoma maligno, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma; (25) cáncer de colon; (26) cáncer rectal; (27) cáncer de hígado, incluido, pero no limitado a, carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma; (28) cáncer de vesícula biliar, incluido, pero no limitado a, adenocarcinoma; (29) colangiocarcinomas, incluido, pero no limitado a, pappilar, nodular y difuso; (30) cáncer de pulmón, incluido, pero no limitado a, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y cáncer de pulmón de células pequeñas; (31) cáncer testicular, incluido, pero no limitado a, tumor germinal, seminoma, anaplásico, clásico (habitual), espermatocítico, nonerminoma, carcinoma embrionario, carcinoma de teratoma y coriocarcinoma (tumor del saco vitelino); (32) cáncer de próstata, incluido, pero no limitado a, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y rabdomiosarcoma; (33) cáncer penal; (34) cáncer oral, incluido, pero no limitado a carcinoma de células escamosas; (35) cáncer basal; (36) cáncer de glándulas salivales, incluido, pero no limitado a, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoidequístico; (37) cáncer de faringe, incluido, pero no limitado a, cáncer de células escamosas y verrugoso; (38) cáncer de piel, incluido, pero no limitado a, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de propagación superficial, melanoma nodular, melanoma lentigo maligno y melanoma lentiginoso acral; (39) cáncer de riñón, incluido, pero no limitado a, cáncer de células renales, adenocarcinoma, hipernefoma, fibrosarcoma y cáncer de células de transición (pelvis renal y/o útero); (40) tumor de Wilms;; (41) cáncer de vejiga, incluido, pero no limitado a, carcinoma de células de transición, cáncer de células escamosas, adenocarcinoma y carcinosarcoma; y otro cáncer, incluido, pero no limitado a, mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangio-endoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares (ver Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia y Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books EE.UU., Inc., Estados Unidos de América).

Dependiendo del trastorno, enfermedad o condición que se va a tratar, y la condición del sujeto, los compuestos o composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local) y se pueden formular, solas o juntas, en una unidad de dosificación adecuada con excipientes, portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables apropiados para cada vía de administración como se describe en otra parte de la presente.

La idoneidad de una vía de administración particular empleada para un agente activo particular dependerá del agente activo en sí mismo (por ejemplo, si se puede administrar por de manera oral sin descomponerse antes de ingresar al torrente sanguíneo) y la enfermedad que se trata. Las vías de administración recomendadas para los segundos agentes activos se conocen por aquellos expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Physicians 'Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002).

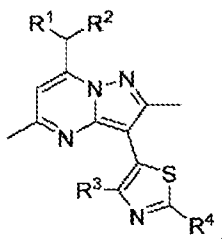
En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir tumores de restos adrenales testiculares (TART) en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el sujeto tiene hiperplasia adrenal congénita (CAH).

En una realización, se proporcionan en la presente métodos para tratar o prevenir tumores de restos adrenales ováricos (OART) en un sujeto, que comprende administrar un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el sujeto tiene hiperplasia adrenal congénita (CAH).

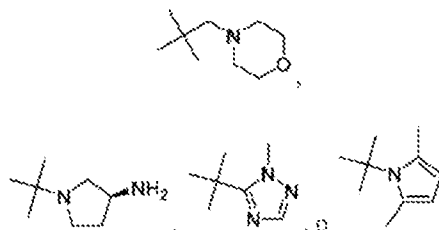
En un aspecto proporcionado en la presente, se encuentra un método para tratar o prevenir tumores de restos adrenales testiculares (TART), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un antagonista de factor liberador de corticotropina tipo 1 (CRF₁) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto proporcionado en la presente, se encuentra un método para tratar o prevenir tumores de restos adrenales ováricos (OART), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un antagonista de factor liberador de corticotropina tipo 1 (CRF₁) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto proporcionado en la presente, se encuentra un método para tratar o prevenir tumores de restos adrenales testiculares (TART), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula estructural (I):

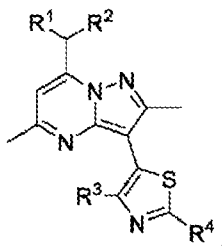


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R¹ y R² son independientemente etilo o n-propilo. R³ es hidrógeno, Cl, Br, metilo, trifluorometilo o metoxi. R⁴ es hidrógeno, Br, R^aR^bN-, metoximetilo, n-butilo, acetamido, piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo,



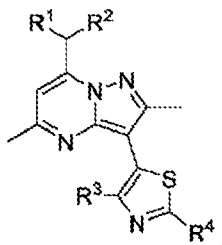
R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, o CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂-.

En un aspecto proporcionado en la presente, se encuentra un método para tratar o prevenir tumores de restos adrenales ováricos (OART), que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo un compuesto de la fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente, incluyendo las realizaciones.

En un aspecto proporcionado en la presente, se encuentra un método para disminuir o reducir los niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto en contacto con la ACTH con un compuesto de la fórmula estructural (I):

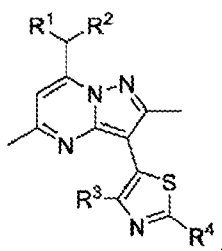


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente, incluyendo las realizaciones. R¹, R², R³ y R son como se describen en la presente, incluidas las realizaciones. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 50 % de los sujetos demuestran reducción en ACTH. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 60 % de los sujetos demuestran reducción en ACTH. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 70 % de los sujetos demuestran reducción en ACTH. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 80 % de los sujetos demuestran reducción en ACTH. En las realizaciones, al menos aproximadamente 10 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal para

ACTH después del tratamiento.

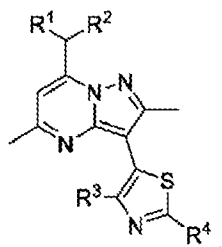
En las realizaciones, al menos aproximadamente 20 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal para ACTH después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 30 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal para ACTH después del tratamiento. En ciertas realizaciones, los niveles de ACTH disminuyen o se reducen dentro de aproximadamente 30 minutos después de la dosificación. En ciertas realizaciones, los niveles de ACTH disminuyen o se reducen dentro de aproximadamente 1 hora después de la dosificación. En ciertas realizaciones, los niveles de ACTH disminuyen o se reducen dentro de aproximadamente 90 minutos después de la dosificación. En ciertas realizaciones, los niveles de ACTH disminuyen o se reducen dentro de aproximadamente 2 horas después de la dosificación.

En un aspecto proporcionado en la presente, se encuentra un método para disminuir o reducir los niveles de 17 α -hidroxiprogesterona (17-OHP) en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente, incluyendo las realizaciones. R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente, incluyendo las realizaciones. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 50 % de los sujetos demuestran reducción en 17-OHP. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 60 % de los sujetos demuestran reducción en 17-OHP. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 70 % de los sujetos demuestran reducción en 17-OHP. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 80 % de los sujetos demuestran reducción en 17-OHP. En las realizaciones, al menos aproximadamente 30 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal de 1200 ng/dL después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 40 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal de 1200 ng/dL después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 50 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal de 1200 ng/dL después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 60 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal de 1200 ng/dL después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 30 % de los sujetos demostraron una reducción de al menos aproximadamente 25 % en 17-OHP después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 40 % de los sujetos demostraron una reducción de al menos aproximadamente 25 % en 17-OHP después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 50 % de los sujetos demostraron una reducción de al menos aproximadamente 25 % en 17-OHP después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 60 % de los sujetos demostraron una reducción de al menos aproximadamente 25 % en 17-OHP después del tratamiento.

En un aspecto proporcionado en la presente, se encuentra un método para disminuir o reducir los niveles de androstenediona en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar al sujeto un compuesto de la fórmula estructural (I):



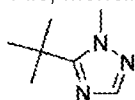
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente, incluyendo las realizaciones. R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente, incluyendo las realizaciones. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 50 % de los sujetos demuestran reducción en androstenediona. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 60 % de los sujetos demuestran reducción en androstenediona. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 70 % de los sujetos demuestran reducción en androstenediona. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 80 % de los sujetos demuestran reducción en androstenediona. En ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 90 % de los sujetos demuestran reducción en androstenediona. En ciertas realizaciones, al menos 100 % de los sujetos demuestran reducción en androstenediona. En ciertas realizaciones, al menos 100 % de los sujetos demuestran reducción en androstenediona.

demuestran reducción en androstenediona. En las realizaciones, al menos aproximadamente 30 % de los sujetos demostraron una reducción de al menos aproximadamente 25 % en androstenediona después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 40 % de los sujetos demostraron una reducción de al menos aproximadamente 25 % en androstenediona después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 50 % de los sujetos demostraron una reducción de al menos aproximadamente 25 % en androstenediona después del tratamiento. En las realizaciones, al menos 60 % de los sujetos demostraron una reducción de al menos aproximadamente 25 % en androstenediona después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 30 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal para androstenediona después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 40 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal para androstenediona después del tratamiento. En las realizaciones, al menos aproximadamente 50 % de los sujetos estuvieron en el intervalo estándar o normal para androstenediona después del tratamiento.

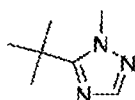
En ciertas realizaciones, R^3 es Cl, Br, metilo o trifluorometilo.

En ciertas realizaciones, R^3 es Cl, Br, o metilo.

En ciertas realizaciones, R^4 es Br, $R^a R^b N$ -, piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo, o

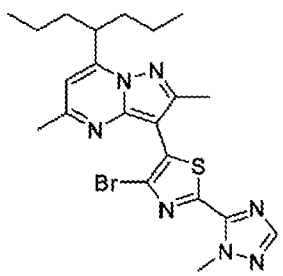


En ciertas realizaciones, R^4 es morfolin-4-ilo o



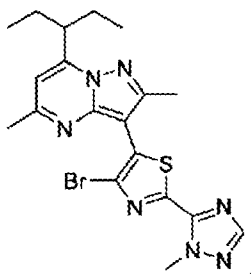
En ciertas realizaciones, R^4 es hidrógeno, Br, $R^a R^b N$ - y R^a y R^b son independientemente alquilo de C_1 - C_3 .

En ciertas realizaciones, el compuesto es



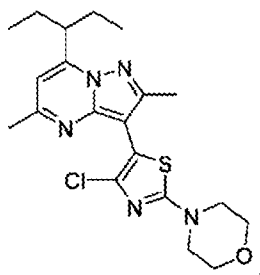
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En ciertas realizaciones, un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo se administra cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica implica la administración de un agente activo o una combinación de agentes activos durante un período de tiempo, seguido de un descanso durante un período de tiempo, y repetir esta administración secuencial. La terapia de ciclo puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejora la eficacia del tratamiento. Los profármacos de los presentes compuestos no son parte de la invención reivindicada.

En ciertas realizaciones, en el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de los trastornos, enfermedades o afecciones descritos en la presente (por ejemplo, tratamiento o prevención de tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tratamiento o prevención de tumores de restos adrenales ováricos (OART)), un nivel de dosis apropiado de un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en general varía de aproximadamente 1 mg a 3000 mg, de aproximadamente 1 mg a 2000 mg, de aproximadamente 1 mg a 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 25 mg, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg, que se pueden administrar en dosis individuales o múltiples. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 335 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 355 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 385 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 395 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1000 mg. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 35 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 55 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 65 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 85 mg, aproximadamente 90 mg, aproximadamente 95 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 105 mg, aproximadamente 110 mg, aproximadamente 115 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 135 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 145 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 155 mg,

aproximadamente 160 mg, aproximadamente 165 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 175 mg,
aproximadamente 180 mg, aproximadamente 185 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 195 mg,
aproximadamente 200 mg, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg,
aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg,
aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg,
aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg,
aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg,
aproximadamente 300 mg, aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 315 mg,
aproximadamente 320 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 335 mg,
aproximadamente 340 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 355 mg,
aproximadamente 360 mg, aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 375 mg,
aproximadamente 380 mg, aproximadamente 385 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 395 mg,
aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg,
aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 1000 mg/dia.

[illegible]

	aproximadamente 420 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 430 mg, aproximadamente 435 mg,
	aproximadamente 440 mg, aproximadamente 445 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 455 mg,
	aproximadamente 460 mg, aproximadamente 465 mg, aproximadamente 470 mg, aproximadamente 475 mg,
	aproximadamente 480 mg, aproximadamente 485 mg, aproximadamente 490 mg, aproximadamente 495 mg,
5	aproximadamente 500 mg, aproximadamente 505 mg, aproximadamente 510 mg, aproximadamente 515 mg,
	aproximadamente 520 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 530 mg, aproximadamente 535 mg,
	aproximadamente 540 mg, aproximadamente 545 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 555 mg,
	aproximadamente 560 mg, aproximadamente 565 mg, aproximadamente 570 mg, aproximadamente 575 mg,
	aproximadamente 580 mg, aproximadamente 585 mg, aproximadamente 590 mg, aproximadamente 595 mg,
10	aproximadamente 600 mg, aproximadamente 605 mg, aproximadamente 610 mg, aproximadamente 615 mg,
	aproximadamente 620 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 630 mg, aproximadamente 635 mg,
	aproximadamente 640 mg, aproximadamente 645 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 655 mg,
	aproximadamente 660 mg, aproximadamente 665 mg, aproximadamente 670 mg, aproximadamente 675 mg,
	aproximadamente 680 mg, aproximadamente 685 mg, aproximadamente 690 mg, aproximadamente 695 mg,
15	aproximadamente 700 mg, aproximadamente 705 mg, aproximadamente 710 mg, aproximadamente 715 mg,
	aproximadamente 720 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 730 mg, aproximadamente 735 mg,
	aproximadamente 740 mg, aproximadamente 745 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 755 mg,
	aproximadamente 760 mg, aproximadamente 765 mg, aproximadamente 770 mg, aproximadamente 775 mg,
	aproximadamente 780 mg, aproximadamente 785 mg, aproximadamente 790 mg, aproximadamente 795 mg,
20	aproximadamente 800 mg, aproximadamente 810 mg, aproximadamente 820 mg, aproximadamente 830 mg,
	aproximadamente 840 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 860 mg, aproximadamente 870 mg,
	aproximadamente 880 mg, aproximadamente 890 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 910 mg,
	aproximadamente 920 mg, aproximadamente 930 mg, aproximadamente 940 mg, aproximadamente 950 mg,
	aproximadamente 960 mg, aproximadamente 970 mg, aproximadamente 980 mg, aproximadamente 990 mg, o
25	aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. En ciertas realizaciones, para la administración oral, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden formular en la forma de comprimidos o cápsulas que contienen
	aproximadamente 50 mg de un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, para la administración oral,
30	las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden formular en forma de comprimidos o cápsulas que contienen aproximadamente 200 mg de un compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en un régimen de una (1) a cuatro (4) veces al día, incluida una, dos, tres y
35	cuatro veces al día. En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra una vez al día. En algunas realizaciones, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg,
	aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg,
	aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg,
40	aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg,
	aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg,
	aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg,
	aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg,
	aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg,
45	aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg,
	aproximadamente 335 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg,
	aproximadamente 355 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg,
	aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 385 mg, aproximadamente 390 mg,
	aproximadamente 395 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 405 mg, aproximadamente 410 mg,
50	aproximadamente 415 mg, aproximadamente 420 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 430 mg,
	aproximadamente 435 mg, aproximadamente 440 mg, aproximadamente 445 mg, aproximadamente 450 mg,
	aproximadamente 455 mg, aproximadamente 460 mg, aproximadamente 465 mg, aproximadamente 470 mg,
	aproximadamente 475 mg, aproximadamente 480 mg, aproximadamente 485 mg, aproximadamente 490 mg,
	aproximadamente 495 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 505 mg, aproximadamente 510 mg,
55	aproximadamente 515 mg, aproximadamente 520 mg, aproximadamente 525 mg, aproximadamente 530 mg,
	aproximadamente 535 mg, aproximadamente 540 mg, aproximadamente 545 mg, aproximadamente 550 mg,
	aproximadamente 555 mg, aproximadamente 560 mg, aproximadamente 565 mg, aproximadamente 570 mg,
	aproximadamente 575 mg, aproximadamente 580 mg, aproximadamente 585 mg, aproximadamente 590 mg,
	aproximadamente 595 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 605 mg, aproximadamente 610 mg,
60	aproximadamente 615 mg, aproximadamente 620 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 630 mg,
	aproximadamente 635 mg, aproximadamente 640 mg, aproximadamente 645 mg, aproximadamente 650 mg,
	aproximadamente 655 mg, aproximadamente 660 mg, aproximadamente 665 mg, aproximadamente 670 mg,
	aproximadamente 675 mg, aproximadamente 680 mg, aproximadamente 685 mg, aproximadamente 690 mg,
	aproximadamente 695 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 705 mg, aproximadamente 710 mg,
65	aproximadamente 715 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 730 mg,
	aproximadamente 735 mg, aproximadamente 740 mg, aproximadamente 745 mg, aproximadamente 750 mg,

[illegible]

aproximadamente 595 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 605 mg, aproximadamente 610 mg, aproximadamente 615 mg, aproximadamente 620 mg, aproximadamente 625 mg, aproximadamente 630 mg, aproximadamente 635 mg, aproximadamente 640 mg, aproximadamente 645 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 655 mg, aproximadamente 660 mg, aproximadamente 665 mg, aproximadamente 670 mg, aproximadamente 675 mg, aproximadamente 680 mg, aproximadamente 685 mg, aproximadamente 690 mg, aproximadamente 695 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 705 mg, aproximadamente 710 mg, aproximadamente 715 mg, aproximadamente 720 mg, aproximadamente 725 mg, aproximadamente 730 mg, aproximadamente 735 mg, aproximadamente 740 mg, aproximadamente 745 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 755 mg, aproximadamente 760 mg, aproximadamente 765 mg, aproximadamente 770 mg, aproximadamente 775 mg, aproximadamente 780 mg, aproximadamente 785 mg, aproximadamente 790 mg, aproximadamente 795 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, o aproximadamente 1000 mg del compuesto de la fórmula (I) o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra tres veces al día

[illegible]

[illegible]

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 25 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 150 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 150 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 200 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 210 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 220 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 230 mg una vez al

[illegible]

hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 1000 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 14 días.

[illegible]

[illegible]

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 5 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 15 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 20 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 25 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 150 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 200 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del

[illegible]

de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 800 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 900 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 1000 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 28 días.

[illegible]

[illegible]

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 255 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 10 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 15 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 20 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 25 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 50 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 100 mg una vez al

[illegible]

hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 500 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 600 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 700 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 800 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 900 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de aproximadamente 1000 mg una vez al día durante un periodo de hasta al menos aproximadamente 42 días.

[illegible]

[illegible]

En algunas realizaciones, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg o aproximadamente 400 mg del compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra dos veces al día. En algunas realizaciones, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg o aproximadamente 800 mg del compuesto de la fórmula (I), o una variante isotópica del mismo; o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al menos una vez al día.

En ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra de manera oral.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como una cápsula o comprimido.

En ciertas realizaciones, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto.

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día se administra el sujeto. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día se administra el sujeto.

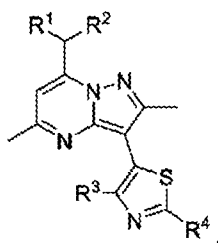
En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 25 mg/día se administra el sujeto. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 400 mg/día se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 600 mg/día.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en estado alimentado. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en estado de ayuno. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al menos una vez al día.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a la hora de acostarse. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 6 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 5 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 4 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 3 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 2 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 1 hora antes de dormir. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra menos de aproximadamente 30 minutos antes de dormir.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en la noche. En ciertas realizaciones, el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a aproximadamente las 10 pm de la noche.

En otro aspecto, se proporciona un método para tratar o prevenir tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART), que comprende administrar a un sujeto en necesidad de lo mismo una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la fórmula estructural (I): y un excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto como se describe en la presente, incluidas realizaciones, o la fórmula estructural (I) y un excipiente farmacéuticamente aceptable:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen en la presente, incluidas las realizaciones.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 335 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 355 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 385 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 395 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, o aproximadamente 600 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra de manera oral.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como una cápsula o comprimido. En ciertas realizaciones, la cápsula o comprimido comprende aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 205 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 215 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 235 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 245 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 255 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 265 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 285 mg, aproximadamente 290 mg, aproximadamente 295 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 305 mg, aproximadamente 310 mg, aproximadamente 315 mg, aproximadamente 320 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 330 mg, aproximadamente 335 mg, aproximadamente 340 mg, aproximadamente 345 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 355 mg, aproximadamente 360 mg, aproximadamente 365 mg, aproximadamente 370 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 380 mg, aproximadamente 385 mg, aproximadamente 390 mg, aproximadamente 395 mg, o aproximadamente 400 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la cápsula o comprimido comprende aproximadamente 50 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la cápsula o comprimido comprende aproximadamente 200 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg de un compuesto

de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 400 mg de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 25 mg/día se administra al sujeto. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 400 mg/día se administra al sujeto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 600 mg/día.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en estado alimentado. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en estado de ayuno. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra al menos una vez al día.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a la hora de acostarse. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 6 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 5 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 4 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 3 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 2 horas antes de dormir. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 1 hora antes de dormir. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra menos de aproximadamente 30 minutos antes de dormir.

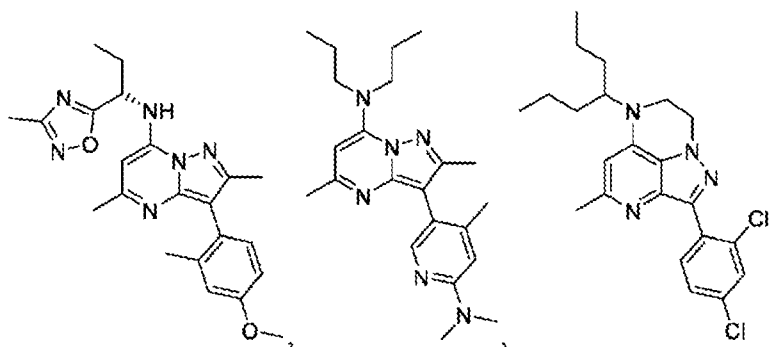
En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en la noche. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a aproximadamente las 10 pm de la noche.

En ciertas realizaciones, el sujeto tiene hiperplasia suprarrenal congénita (CAH).

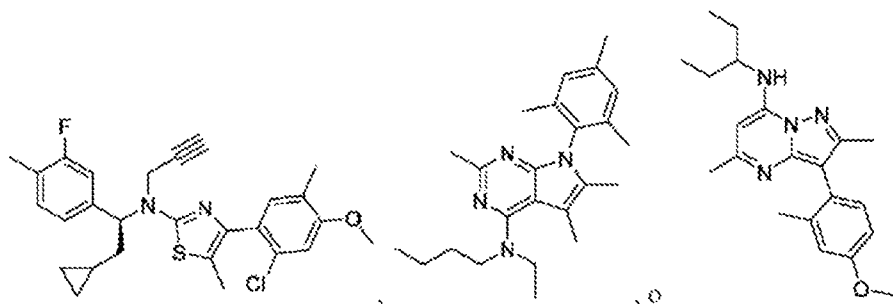
En ciertas realizaciones, el tamaño y/o número de los tumores disminuye o se reduce. En ciertas realizaciones, el tamaño de los tumores disminuye o se reduce. En ciertas realizaciones, el tamaño de los tumores disminuye o se reduce.

En ciertas realizaciones de los métodos divulgados en la presente, el método comprende además administrar al sujeto un agente quimioterapéutico adicional.

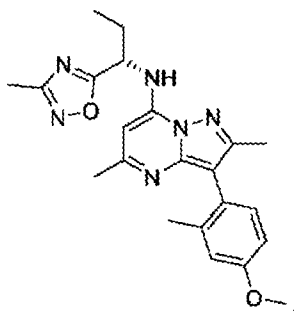
En ciertas realizaciones, el agente quimioterapéutico adicional es un glucocorticoide, un mineralocorticoide, un inhibidor de ACAT1 o un antiandrógeno. En ciertas realizaciones, el glucocorticoide es beclometasona, betametasona, budesónida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona o triamcinolona. En ciertas realizaciones, el mineralocorticoide es fludrocortisona. En ciertas realizaciones, el agente quimioterapéutico adicional es otro antagonista de CRF₁. En ciertas realizaciones, el antagonista de CRF₁ es:



S SR-126374,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, el antagonista de CRF₁ es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones de los métodos divulgados en la presente, el método comprende además un tratamiento adicional seleccionado de resección quirúrgica de los tumores y radioterapia, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la terapia adicional es resección quirúrgica y la resección quirúrgica es antes, después y/o simultánea con la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la resección quirúrgica es antes de la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la resección quirúrgica es después de la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la resección quirúrgica es simultánea con la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica.

En ciertas realizaciones, el tratamiento adicional es radioterapia y la radioterapia es antes, después y/o simultánea con la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, la radioterapia es antes de la administración del antagonista de CRF₁ de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la radioterapia es después de la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica. En ciertas realizaciones, la radioterapia es simultánea con la administración del compuesto de la fórmula estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosis para administración oral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente que se formulan para administración oral pueden estar en forma de comprimido, cápsula, polvo o líquido. En algunas realizaciones, un comprimido comprende un portador sólido o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas en general comprenden un portador líquido tal como agua, petróleo, aceites animales o vegetales, aceite mineral o aceite sintético. Se puede incluir solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacárido, o glicoles tal como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol. En algunas realizaciones, una cápsula comprende un portador sólido tal como gelatina.

En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosis para administración parenteral, que comprende un compuesto proporcionado en la presente y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables. Cuando las composiciones farmacéuticas se pueden formular para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, el principio activo estará en la forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable, que está libre de pirógenos y tiene un pH, isotonicidad y estabilidad adecuados. Aquellos expertos en

la técnica son capaces de preparar soluciones adecuadas usando, por ejemplo, vehículos isotónicos, tal como inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer o inyección de Ringer lactato. En algunas realizaciones, se incluyen conservadores, estabilizantes, amortiguadores, antioxidantes y/u otros aditivos como se requiera.

- 5 En aún otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan en una forma de dosis para administración tópica, que comprende un compuesto proporcionado en la presente y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

10 Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como formas de dosis de liberación modificada, que incluyen formas de dosis de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada, rápida, dirigida y programada y de retención gástrica. Estas formas de dosis se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica (ver, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2ª Edición, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2008).

15 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden proporcionar en una forma de dosis unitaria o forma de dosis múltiple. Una forma de dosis unitaria, como se usa en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para administración a un sujeto humano y animal, y envasada individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de uno o más principios activos
20 suficientes para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los portadores o excipientes farmacéuticos requeridos. Los ejemplos de una forma de dosis unitaria incluyen una ampolla, jeringa y comprimido y cápsula envasados individualmente. Una forma de dosis unitaria se puede administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de múltiples dosis es una pluralidad de formas de dosis unitaria idénticas envasadas en un recipiente individual para que se administre en forma de dosis unitaria segregada. Los ejemplos de una forma
25 de múltiples dosis incluyen un vial, una botella de comprimidos o cápsulas o una botella de pintas o galones.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar de una vez o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, peso y condición del paciente que se trata, y se pueden determinar empíricamente usando protocolos
30 de prueba conocidos o mediante extrapolación de datos de prueba o diagnóstico *in vivo* o *in vitro*. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosis específicos se deben ajustar con el paso del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de las formulaciones.

- 35 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente comprenden además uno o más agentes quimioterapéuticos como se define en la presente.

A. Administración oral

40 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden proporcionar en formas de dosis sólida, semisólida o líquida para administración oral. Como se usa en la presente, la administración oral también incluye administración bucal, lingual y sublingual. Las formas de dosis oral adecuadas incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, fusiones rápidas, comprimidos masticables, cápsulas, píldoras, tiras, trociscos, tabletas, pastillas, obleas, sedimentos, goma de mascar medicada, polvos a granel, polvos o gránulos
45 efervescentes o no efervescentes, nieblas orales, soluciones, emulsiones, suspensiones, obleas, aspersiones, elixires y jarabes. Además del o de los principios activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes de relleno, diluyentes, desintegrantes, agentes humectantes, lubricantes, deslizantes, agentes colorantes, inhibidores de migración de tintes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes emulsionantes, agentes
50 de suspensión y dispersión, conservadores, solventes, líquidos no acuosos, ácidos orgánicos y fuentes de dióxido de carbono.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a un comprimido para asegurar que el comprimido permanezca intacto después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a,
55 almidones, tal como almidón de maíz, almidón de papa y almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); gelatina; azúcares, tal como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tal como acacia, ácido algínico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de alerce, tragacanto en polvo y goma guar; celulosas, tal como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC),
60 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tal como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (FMCp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Las cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. La cantidad de un
65 aglutinante o agente de relleno en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para aquellos expertos en la técnica. El aglutinante o agente de

relleno puede estar presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 % en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente.

Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Ciertos diluyentes, tal como manitol, lactosa, sorbitol, sacarosa e inositol, cuando están presentes en cantidad suficiente, pueden impartir propiedades a algunos comprimidos que permiten la desintegración en la boca por masticación. Estos comprimidos se pueden usar como comprimidos masticables. La cantidad de un diluyente en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para aquellos expertos en la técnica.

Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tal como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido alginico; gomas, tal como goma guar y Veegum HV; pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, tal como croscarmelosa; polímeros reticulados, tal como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como glicolato de almidón de sodio; polacrilina de potasio; almidones, tal como almidón de maíz, almidón de papa, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; alineaciones; y mezclas de los mismos. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para aquellos expertos en la técnica. La cantidad de un desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para aquellos expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 % o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso de un desintegrante.

Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tal como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; laurilsulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de zinc; oleato de etilo; laureato de etilo; agar; almidón; lycopodio; sílice o geles de sílice, tal como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden contener aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso de un lubricante.

Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA) y talco sin asbesto. Los agentes colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los tintes FD&C solubles en agua, certificados y aprobados, y tintes FD&C insolubles en agua suspendidos en hidrato de alúmina, y lacas de color y mezclas de los mismos. Un lago de color es la combinación por adsorción de un tinte soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, dando por resultado una forma insoluble del tinte. Los agentes saborizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sabores naturales extraídos de plantas, tal como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación de sabor agradable, tal como menta y salicilato de metilo. Los agentes edulcorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sacarosa, lactosa, manitol, jarabes, glicerina y edulcorantes artificiales, tal como sacarina y aspartamo. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, gelatina, acacia, tragacanto, bentonita y tensioactivos, tal como monooleato de polioxietileno sorbitán (TWEEN® 20), monooleato de polioxietileno sorbitán 80 (TWEEN® 80) y oleato de trietanolamina. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa de sodio, pectina, tragacanto, Veegum, acacia, carbometilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, metil y propilparabeno, ácido benzoico, benzoato de sodio y alcohol. Los agentes humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y polioxietileno lauril éter. Los solventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Los líquidos no acuosos adecuados utilizados en emulsiones incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y aceite de semilla de algodón. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico y tartárico. Las fuentes adecuadas de dióxido de carbono incluyen, pero no se limitan a, bicarbonato de sodio y carbonato de sodio.

Se debe entender que muchos portadores y excipientes pueden cumplir varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden proporcionar como comprimidos comprimidos, triturados de comprimidos, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos comprimidos múltiples o comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con azúcar o recubiertos con película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido estomacal pero se disuelven o desintegran en el intestino, protegiendo de este modo los principios activos del ambiente ácido del estómago. Los recubrimientos entéricos incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos, grasas, salicilato de fenilo, ceras, goma laca, goma laca amoniacal y ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos rodeados por un

recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para cubrir sabores u olores desagradables y para proteger los comprimidos de la oxidación. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos que se cubren con una capa delgada o película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polietilenglicol 4000 y ftalato de acetato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Los comprimidos múltiples son comprimidos fabricados por más de un ciclo de compresión, incluidos los comprimidos en capas y los comprimidos recubiertos a presión o en seco.

Las formas de dosis de comprimidos se pueden preparar a partir del principio activo en formas en polvo, cristalinas o granulares, solas o en combinación con uno o más portadores o excipientes descritos en la presente, que incluyen aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de comprimidos y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden proporcionar como cápsulas blandas o duras, que se pueden preparar a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula rellena en seco (DFC), consta de dos secciones, una que se desliza sobre la otra, encerrando de esta manera completamente el principio activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cubierta globular blanda, tal como una cubierta de gelatina, que se plastifica por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cáscaras de gelatina blanda pueden contener un conservador para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son aquellos como se describe en la presente, incluidos metil- y propil-parabenos, y ácido sórbico. Las formas de dosis líquidas, semisólidas y sólidas proporcionadas en la presente se pueden encapsular en una cápsula. Las formas de dosis líquidas y semisólidas adecuadas incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones se pueden preparar como se describe en la patente de Estados Unidos Núms. 4,328,245; 4,409,239; y 4,410,545. Las cápsulas también se pueden recubrir como se conoce por aquellos expertos en la técnica con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.

Se pueden usar agentes colorantes y saborizantes en todas las formas de dosis anteriores.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración oral se pueden formular como formas de dosis de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

B. Administración parenteral

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden administrar de manera parenteral por inyección, infusión o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, como se usa en la presente, incluye administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial, intravesical y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración parenteral se pueden formular en cualquier forma de dosis que sea adecuada para administración parenteral, incluidas soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Estas formas de dosis se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales conocidos por aquellos expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (ver, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

Las composiciones farmacéuticas propuestas a la administración parenteral pueden incluir uno o más portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluido, pero no limitado a, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizadores, intensificadores de solubilidad, agentes isotónicos, agentes amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

Los vehículos acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringers, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringers lactada. Los vehículos no acuosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidona, *N,N*-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

Los agentes o conservadores antimicrobianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio (por ejemplo, cloruro de bencetonio), metil y propil-parabenos y ácido sórbico. Los agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Los agentes amortiguadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son aquellos como se describe en la presente, incluidos bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son aquellos como se describe en la presente, incluidos carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados son aquellos descritos en la presente, incluidos monolaurato de sorbitán de polioxietileno, monooleato de sorbitán de polioxietileno 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, EDTA. Los agentes de ajuste de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Los agentes de formación de complejos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, que incluyen α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina y sulfobutiléter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

Cuando las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se formulan para administración de dosis múltiples, las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o estáticas de hongos. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se conoce y practica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas para administración parenteral se proporcionan como soluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluidos polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos, para reconstituirse con un vehículo antes de su uso. En aun otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En aun otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles secos estériles para reconstituirse con un vehículo antes del uso. En aun otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración parenteral se pueden formular como formas de dosis de liberación inmediata o modificada, que incluyen formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente para administración parenteral se pueden formular como una suspensión, sólido, semisólido o líquido tixotrópico, para administración como un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se dispersan en una matriz interna sólida, que está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en fluidos corporales pero permite que el principio activo en las composiciones farmacéuticas se difunda.

Las matrices internas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, polimetilmetacrilato, polibutil-metacrilato, cloruro de polivinilo plastificado o no plastificado, nylon plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos, tal como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y metacrílico, colágeno, alcohol polivinílico reticulado y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado.

Las membranas poliméricas externas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, cauchos de epiclorhidrina de caucho de butilo, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico y copolímero de etileno/viniloxietanol.

V. Ejemplos

En tanto que en la presente se han mostrado y descrito realizaciones preferidas de la presente divulgación, será obvio para aquellos expertos en la técnica que estas realizaciones se proporcionan a manera de ejemplo solamente.

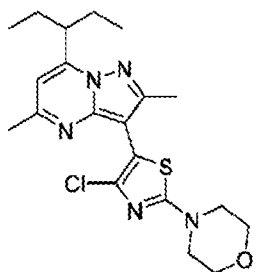
Ejemplo 1. Un estudio abierto de fase 2 para evaluar la eficacia y seguridad del compuesto 1 en sujetos con tumores de restos adrenales testiculares

Los tumores de restos adrenales testiculares (TART) son una complicación común en la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH) que se provoca por la sobreestimulación impulsada por hormona adrenocorticotropina (ACTH) de células suprarrenales aberrantes dentro de los testículos y da por resultado una espermatogénesis e infertilidad alteradas. TART se pueden encontrar en cualquier parte de los testículos, aunque una ubicación habitual (muy

común) está dentro del mediastino. Esta es una ubicación particularmente problemática. Debido a la ubicación central de los TART en el mediastino, la compresión de los túbulos seminíferos cercanos es común y puede conducir a azoospermia obstructiva, daño irreversible al tejido circundante e infertilidad permanente en los hombres.

El tratamiento actual para TART consiste en glucocorticoides crónicos de dosis alta, una terapia problemática con efectos secundarios significativos y una ventana terapéutica estrecha. Dada la naturaleza grave de TART y las limitaciones y riesgos de la terapia crónica con esteroides, se necesitan nuevas realizaciones de tratamiento para pacientes con TART. El compuesto 1, un antagonista de molécula pequeña de alta afinidad y selectivo del receptor de factor liberador de corticotropina tipo 1 (CRF₁), puede ser efectivo para bloquear la síntesis de ACTH, reduciendo de este modo el tamaño de las lesiones testiculares en TART y reduciendo la necesidad de dosis suprafisiológicas crónicas de glucocorticoides. Este mecanismo de acción se ha validado en un estudio previo de prueba de concepto usando un antagonista de receptor CRF₁ de molécula pequeña similar, que produjo reducciones dependientes de la dosis en ACTH y 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en sujetos con CAH. Se ha mostrado que el compuesto 1 tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable en estudios de toxicología no clínicos y en 2 estudios clínicos de fase 1 completados en voluntarios sanos. Estos resultados prometedores proporcionan una justificación para investigar el uso del compuesto 1 en el tratamiento de TART, en combinación con reemplazo de glucocorticoides y mineralocorticoides.

La estructura del compuesto 1 es:



Con base en los 2 estudios de fase 1 completados del compuesto 1 en voluntarios sanos y el estudio de prueba de concepto de fase 2 en curso del compuesto 1 en sujetos con CAH, esta fase 2 estudiará el compuesto 1 específicamente en sujetos con CAH masculina con TART por primera vez. Se seleccionó un tamaño de muestra de aproximadamente 12 sujetos para proporcionar datos suficientes para una evaluación inicial de eficacia y seguridad en sujetos con TART en tanto que se mantienen objetivos de reclutamiento de sujetos factibles para esta rara condición. Dada la rareza de la enfermedad y, por lo tanto, el pequeño tamaño de muestra que se puede reclutar, este estudio será abierto y todos los sujetos inscritos recibirán el fármaco activo del estudio. Los sujetos servirán como sus propios controles en el sentido de que sus medidas de resultado después de 12 semanas de dosificación del fármaco del estudio se compararán con sus medidas de línea de base.

El programa de visitas del estudio (cada 2 semanas hasta la semana 4, entonces cada 4 semanas durante el resto del estudio) proporciona un equilibrio apropiado entre reducir al mínimo la carga del sujeto y monitorear de cerca la seguridad del sujeto y la respuesta a la terapia. El período de lavado posterior al tratamiento de 4 semanas permitirá un seguimiento y análisis de seguridad adecuados de cualquier rebote del eje HPA después de la última dosis del fármaco de estudio.

La especificación de la dosificación del fármaco de estudio a las 10 pm y después del consumo de un refrigerio se basa en la información de los estudios de fase 1 en voluntarios sanos. La $C_{\text{máx}}$ en plasma (concentración máxima) para el compuesto 1 en los estudios de fase 1 se presentó aproximadamente 5 horas después de la dosificación. Por lo tanto, el compuesto 1 se dosificará diariamente a las 10 pm en este estudio a fin de lograr la concentración máxima del fármaco del estudio en plasma en el momento del día en que se producen la mayoría de los andrógenos suprarrenales. Los sujetos consumirán un refrigerio estandarizado antes de tomar el fármaco del estudio debido a que los estudios de fase 1 mostraron una absorción mínima del fármaco del estudio cuando los sujetos recibieron la dosis en un estado de ayuno. Se han establecido criterios específicos de reducción de dosis, criterios estrictos de interrupción del tratamiento individual y evaluaciones médicas y de laboratorio apropiadas para asegurar la seguridad del sujeto. (FIGS. 1A-1B)

Objetivos

Criterios de valoración

Primario

- Valorar la eficacia del compuesto 1 en sujetos con TART
- Reducción del tamaño/volumen de TARTA en ecografía testicular desde examen hasta semana 12

Secundarios

- Evaluar la seguridad del compuesto 1 en sujetos con TART
 - Eventos adversos (AE), eventos adversos graves (SAE), AE que conducen a la abstinencia, AE de interés especial (AESI)
 - Descubrimientos de examen físico
 - Signos vitales
 - Cambios en el electrocardiograma (ECG)
 - Cambios en los valores de laboratorio clínico
- Valorar los efectos de los biomarcadores farmacodinámicos (PD) del compuesto 1
 - Cambios en las concentraciones plasmáticas de biomarcadores clave de PD, incluido ACTH, 17-OHP, testosterona, androstenediona, hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), inhibina B, globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), renina y aldosterona desde línea de base hasta la semana 12
- Valorar los cambios en el análisis de semen
 - Cambios en el conteo de espermatozoides, morfología y motilidad desde línea de base hasta la semana 12
- Valorar los cambios en el metabolismo
 - Cambios en los parámetros metabólicos, incluida glucosa en ayunas, HbA1c, sensibilidad a la insulina y perfil lipídico (incluido colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos), desde línea de base hasta la semana 12
 - Cambios en el peso corporal, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura y presión arterial
- Evaluar los cambios en la calidad de vida (QoL) y el estado de ánimo
 - Cambios en la calidad de vida medidos usando el formulario corto 36 (SF-36)
 - Cambios en el estado de ánimo medidos usando la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)

Población de estudio

- 5 Se inscribirán aproximadamente 12 sujetos hombres con TART en aproximadamente 6 sitios de investigación en los Estados Unidos, Reino Unido y posiblemente en otros países. Se pueden adicionar hasta 12 sujetos adicionales para evaluar adicionalmente los descubrimientos específicos de seguridad, PD o eficacia.

Criterios de elegibilidad

10 Criterios de Inclusión

- Sujetos adultos hombres de 18 a 30 años, inclusive
- Diagnóstico histórico documentado de CAH con base en mutación genética documentada o documentación histórica de 17-OHP elevado
- 15 • Diagnóstico de TART mediante ultrasonido testicular y/o imagenología por resonancia magnética (MRI) en examen con ≥ 1 lesión que mide ≥ 2 cm de diámetro
- En un régimen estable de reemplazo de GC durante ≥ 30 días antes de línea de base
- Aceptar seguir las pautas de anticoncepción y abstenerse de donar esperma durante el período de tratamiento y durante 90 días después de la última dosis del fármaco de estudio
- 20 • El sujeto es capaz de comprender todos los procedimientos del estudio y los riesgos implicados y proporciona un consentimiento informado por escrito que indica su voluntad de cumplir con todos los aspectos de los criterios de exclusión del protocolo
- Cualquier condición médica inestable clínicamente significativa, enfermedad médicamente significativa o enfermedad crónica dentro de los 30 días posteriores al examen, incluido pero no limitado a:
 - 25 o una neoplasia maligna o < 3 años de antecedentes de remisión de cualquier neoplasia maligna, que no sea cáncer de piel localizado tratado con éxito
 - o presencia de enfermedad renal clínicamente significativa, como lo demuestra una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de < 60 ml/min/1,73m²
 - 30 o antecedentes actuales o crónicos de enfermedad hepática o anomalías hepáticas o biliares conocidas

(con la excepción del síndrome de Gilbert o cálculos biliares asintomáticos)
o prueba positiva confirmada en examen de hepatitis B, hepatitis C o virus de inmunodeficiencia humana (VIH) activos

- 5 • Cualquier trastorno psiquiátrico clínicamente significativo, incluido cualquier episodio depresivo mayor actual, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno depresivo mayor con características psicóticas o cualquier otro trastorno psicótico en los 6 meses anteriores
- Puntuación HADS >12 para depresión o ansiedad
- 10 • Con riesgo incrementado de suicidio con base en el juicio del investigador o los resultados de la Escala de clasificación de severidad de suicidio de Columbia (C-SSRS) realizada en examen y línea de base (por ejemplo, ideación de C-SSRS tipo 3, 4 o 5 durante los 6 meses anteriores o cualquier comportamiento suicida en los últimos 12 meses)
- Las valoraciones clínicas o de laboratorio clínicamente significativas y anormales se deben analizar con el Monitor Médico para determinar la elegibilidad para este estudio. Las valoraciones anormales que se deben revisar para determinar la elegibilidad incluyen, pero no se limitan a:

- 15 o Resultados anormales de ECG clínicamente significativos, en opinión del investigador
- o Intervalo QT corregido por Fridericia (QTcF) >450 ms
- o Alanina aminotransferasa (ALT) >2x límite superior de la normalidad (LSN)
- 20 o Bilirrubina >1,5x ULN (la bilirrubina aislada >1,5x ULN es aceptable si la bilirrubina está fraccionada y la bilirrubina directa es <35 %)

- Un historial que incluye adrenalectomía bilateral o hipopituitarismo
- Uso de cualquier otro fármaco en investigación dentro de 30 días o 5 semividas, lo que sea más largo, antes del examen inicial
- 25 • Requerir el uso de medicamentos concomitantes prohibidos, incluidos inhibidores potentes y/o inductores de CYP3A4 (con la excepción de glucocorticoides, hidrocortisona y dexametasona) dentro de los 30 días o 5 semividas (lo que sea más largo) de la primera dosis del fármaco de estudio. Los medicamentos que son sustratos sensibles o sustratos con intervalos terapéuticos estrechos (metabolizados por CYP3A4, 2C8, 2C9 o 2C19) se deben analizar caso por caso con el Monitor Médico para determinar si el medicamento se debe suspender o se puede continuar con precaución. Si el lavado es factible, entonces el medicamento se debe retirar al menos 30 días o 5 semividas (lo que sea más largo) antes de la primera dosis del fármaco de estudio.
- 30 • Donación de sangre dentro de los 60 días antes de la primera dosis del fármaco de estudio, o donación de plaquetas, glóbulos blancos o plasma dentro de los 15 días antes de la primera dosis del fármaco de estudio.

35 Duración del estudio

La duración esperada de la participación en el estudio para cada sujeto es de hasta aproximadamente 20 semanas. Esto incluye un período de examen de ≤4 semanas, un período de tratamiento de 12 semanas y un período de seguimiento de seguridad de 4 semanas.

40

Diseño de estudio

45 Este es un estudio de eficacia y seguridad abierto de fase 2 del compuesto 1 para el tratamiento de TART. Todos los sujetos recibirán una dosis oral diaria del compuesto 1 durante 12 semanas. Se realizarán visitas de estudio en la clínica para examen y en el día 1 (línea de base) y semanas 2, 4, 8, 12 (final del tratamiento) y 16 (seguimiento).

Dosis, vía, régimen

50 Todos los sujetos recibirán una dosis oral diaria del compuesto 1 durante 12 semanas. Los sujetos recibirán 600 mg/día durante las primeras 2 semanas y 1000 mg/día durante las 10 semanas restantes del período de tratamiento. El fármaco del estudio se tomará diariamente a las 10 pm (o a la hora de acostarse, si es más temprano), de 5 a 15 minutos después del consumo de un refrigerio estandarizado.

55 En las mañanas de las visitas de estudio con extracciones de sangre a las 8:00 a. m. para las valoraciones de laboratorio, los sujetos deben tomar su reemplazo matutino de glucocorticoides después de las extracciones de sangre. Para todos los demás días durante el estudio, los sujetos pueden tomar su reemplazo de glucocorticoides por la mañana a su hora habitual (en general entre las 6 am y las 8 am).

60 Si un sujeto experimenta un TEAE grado 3 o superior considerado al menos posiblemente relacionado con el fármaco de estudio, el investigador puede reducir la dosis diaria del sujeto del compuesto 1 en incrementos de 200 mg. El fármaco de estudio se suspenderá en sujetos que experimenten química hepática clínicamente significativa, QTcF u otros criterios individuales de interrupción del tratamiento.

65 Fármaco en investigación

El compuesto 1 es un antagonista del receptor de CRF₁ de molécula pequeña y se suministrará como cápsulas de gelatina dura blanca de 200 mg, tamaño 1.

5 Ejemplo 2.

Puesto que la ACTH elevada es el principal impulsor del crecimiento de TART, el bloqueo de la síntesis de ACTH usando el compuesto 1, un antagonista de molécula pequeña del receptor CRF₁, puede ser efectivo para reducir los niveles de ACTH, reduciendo de este modo el tamaño de las lesiones testiculares en TART y reduciendo la necesidad de dosis suprafisiológicas crónicas de GC. En CAH, este mecanismo de acción se ha validado en un estudio previo de prueba de concepto usando un antagonista de receptor CRF₁ de molécula pequeña similar, que produjo reducciones dependientes de la dosis en ACTH y 17-OHP en sujetos con CAH. El perfil de seguridad del compuesto 1 se ha establecido en estudios de toxicología no clínicos y en 2 estudios clínicos de fase 1 completados en voluntarios sanos. Un estudio de fase 2 en sujetos con CAH está actualmente en curso.

Toxicología no clínica del compuesto 1

El perfil de seguridad no clínico del compuesto 1 se ha evaluado en estudios de toxicología definitiva y de búsqueda de intervalo de dosis repetidas de hasta 91 días de duración en ratas y perros usando la vía clínicamente relevante (oral) y el programa de administración (una vez al día). En ratas y perros beagle a los que se administró el compuesto 1 oral una vez al día durante 91 días consecutivos a dosis de hasta 2000 mg/kg/día, los descubrimientos toxicológicos fueron leves y se limitaron al tracto reproductivo masculino, y todos los descubrimientos relacionados con el compuesto 1 fueron reversibles después de un período de recuperación sin tratamiento de 6 semanas.

Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio de toxicología de fertilidad en ratas. En este estudio, a las ratas macho se les administró compuesto 1 oral una vez al día a 0, 5, 20 o 1000 mg/kg durante 85 a 87 días (70 días antes del apareamiento, durante el apareamiento y ≤4 días entre el apareamiento y la necropsia). El rendimiento reproductivo masculino (día medio de apareamiento, índices de apareamiento y fertilidad, y tasas de concepción) no se vio afectado por el tratamiento con compuesto 1. Las hembras no tratadas apareadas con los machos tratados con el compuesto 1 no tuvieron efectos ováricos ni uterinos.

Además, se ha realizado una batería completa de pruebas de genotoxicidad estándar que consisten en ensayos *in vitro* de mutación inversa bacteriana y aberración cromosómica y un ensayo *in vivo* de micronúcleos de médula ósea (rata). También se han realizado estudios de desarrollo embrionario exploratorio y definitivo en conejos y un ensayo de opacidad y permeabilidad corneal bovina.

Experiencia clínica con compuesto 1

Hasta la fecha, un total de 53 sujetos, todos adultos sanos de 21 a 65 años, se han tratado con al menos 1 dosis del compuesto 1 en 2 estudios de fase 1. El primer estudio en humanos del compuesto 1 (Estudio I3C-FW-BLAA) evaluó dosis únicas ascendentes de 2 mg a 800 mg. En este estudio, un pequeño número de sujetos experimentaron diarrea y dolor de cabeza de intensidad leve o moderada. Un estudio posterior (Estudio I3C-FW-BLAB) evaluó dosis repetidas de 50 mg, 100 mg o 200 mg del compuesto 1 una vez al día durante 14 días consecutivos. Un pequeño número de sujetos en el estudio de dosis repetidas experimentaron disnea, rinorrea, palpitaciones y dolor de cabeza. Los estudios de fase 1 no mostraron alteraciones clínicamente significativas en los valores de laboratorio de seguridad, signos vitales o electrocardiogramas (ECG). El compuesto 1 se ha tolerado bien en sujetos humanos sanos, sin SAE, AE que conduzcan a la interrupción o toxicidades limitantes de dosis (DLT). No se ha alcanzado una dosis máxima tolerada en humanos.

Un estudio abierto de fase 2 en curso (compuesto de estudio 2) está evaluando actualmente la seguridad y eficacia del compuesto 1 dosificado una vez al día durante 6 semanas en adultos con CAH clásica. En la cohorte A inicial de este estudio, a todos los sujetos se les administra una dosis a partir de 200 mg/día durante 14 días, modificando la escala para cada sujeto a 600 mg/día durante 14 días, entonces a 1000 mg/día durante 14 días si el sujeto no experimenta DLT en el nivel de dosis anterior. (FIGS. 2-3).

Riesgos potenciales conocidos

Debido a que los efectos testiculares reversibles (degeneración/atrofia) observados en ratas y perros tratados con dosis altas del compuesto 1 (2.000 mg/kg/día) probablemente se asocian con efectos en el objetivo (impulsados por el mecanismo), es probable que estos efectos sean relevantes para el riesgo humano. Sin embargo, los estudios de reproducción masculina en roedores no mostraron ningún deterioro en la fertilidad a la dosis más alta probada (1.000 mg/kg/día). Además, no hubo efectos sobre los marcadores de laboratorio clínico de la función testicular (LH y FSH) cuando el Compuesto 1 se administró a voluntarios masculinos sanos a dosis de hasta 200 mg por día durante 14 días consecutivos. Las medidas de laboratorio clínico de la función testicular (LH, FSH, inhibina B y SHBG) se valorarán a lo largo de este estudio para controlar el riesgo de lesión testicular. También se realizarán ecografías testiculares y análisis de semen en examen/línea de base y al final del período de tratamiento.

Se han observado anomalías de laboratorio en pruebas de función hepática (LFT) a dosis significativamente más altas en estudios no clínicos. Sin embargo, estos eventos no se observaron en los estudios clínicos de fase 1. Las medidas de laboratorio clínico de la química hepática se valorarán a lo largo de este estudio, y existen estrictos criterios de interrupción del tratamiento individual para los descubrimientos de la química hepática.

Se observaron efectos inducidos por el compuesto 1 en la glándula tiroidea en perros después de 91 días de tratamiento con dosis altas (2.000 mg/kg/día), pero no en ningún otro estudio no clínico. Los parámetros de patología clínica de la función tiroidea (por ejemplo, T4, T3, hormona estimulante de la tiroidea [TSH]) no se evaluaron en los estudios de fase 1, pero se monitorearán a lo largo de este estudio.

Beneficios potenciales conocidos

Los primeros estudios clínicos sugieren que el compuesto 1 es efectivo como antagonista del receptor CRF₁, un mecanismo de acción que respalda la investigación clínica del compuesto 1 para el tratamiento de TART. En CAH, este mecanismo de acción se ha validado en un estudio previo de prueba de concepto usando un antagonista de receptor CRF₁ de molécula pequeña similar, que produjo reducciones dependientes de la dosis en ACTH y 17-OHP en sujetos con CAH.

Valoración de riesgos y beneficios potenciales

Los efectos toxicológicos leves y reversibles del compuesto 1 en el tracto reproductivo masculino en estudios no clínicos se presentaron en el contexto de animales con función hormonal de línea de base normal, en lugar de elevada. Como antagonista del receptor CRF₁, el compuesto 1 se propone que reduzca los niveles de ACTH anormalmente elevados, que en TART impulsa la sobreestimulación de células suprarrenales aberrantes dentro de los testículos. En modelos no clínicos donde los niveles hormonales de línea de base están dentro de los intervalos normales, no se esperan beneficios clínicos y, de hecho, se pueden esperar toxicidades como resultado de la reducción de andrógenos fuera del intervalo normal. En TART, donde los niveles de línea de base de ACTH y andrógenos son patológicamente elevados, la reducción de andrógenos se consideraría un efecto terapéutico positivo.

Dada la naturaleza grave de TART y las limitaciones (y riesgos) de la terapia crónica con esteroides, se necesitan nuevas realizaciones de tratamiento para pacientes con TART. Dado el perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable del compuesto 1 en voluntarios sanos del programa de fase 1, la baja probabilidad de demostrar cambios significativos en los marcadores de PD en sujetos sanos y la falta de cualquier beneficio claro al exponer a más sujetos sanos al fármaco de estudio, el patrocinador cree que el perfil de beneficio a riesgo favorece la entrada del compuesto 1 en la fase 2 en sujetos con TART.

Ejemplo 3. Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)

CAH es el resultado de un defecto genético en la enzima 21-hidroxilasa. Por lo tanto, los pacientes con CAH no pueden producir cortisol. Sin cortisol para proporcionar retroalimentación negativa, los pacientes producen en exceso ACTH. La ACTH alta promueve la sobreproducción de andrógenos potentes (hormonas sexuales masculinas). Sin desear que se limite por teoría, el compuesto 1 bloquea el receptor CRF₁ para evitar la liberación de ACTH por la pituitaria y el impulso asociado en el eje hipotalámico-pituitario-adrenal. El reemplazo de cortisol a niveles fisiológicos corregirá la deficiencia de cortisol, sin embargo, no reducirá la ACTH, lo que resultará en hiperplasia de la glándula suprarrenal y la sobreproducción asociada de andrógenos suprarrenales.

Como se muestra en las Figuras 4 y 5A-5B, la atenuación de ACTH demuestra el acoplamiento de diana y el antagonismo funcional del receptor CRF₁. 80 % de los sujetos demostraron reducción en ACTH. 70 % de los sujetos demostraron una reducción > 25 % en ACTH. 30 % de los sujetos estuvieron en el intervalo normal (*) después del tratamiento con un antagonista del receptor CRF₁.

Las Figuras 6 y 7A-7B demuestran el "control" de la enfermedad con base en pautas estándar, que entonces permitirían la disminución gradual de esteroides. 80 % de los sujetos demostraron reducción en 17-OHP. 50 % de los sujetos demostraron una reducción > 25 % en ACTH. 50 % de los sujetos estuvieron en el intervalo de referencia (*; 1200 ng/dL) después del tratamiento con un antagonista del receptor CRF₁.

Las Figuras 8 y 9A-9B demuestran la atenuación del aumento matutino en A4 tras el tratamiento con un antagonista de CRF₁, lo que indica su capacidad para controlar el exceso de producción de andrógeno y los síntomas asociados. 100 % de los sujetos demostraron reducción en androstenediona (en varias dosis). 60 % de los sujetos demostraron una reducción > 25 % en androstenediona. 50 % de los sujetos estuvieron dentro del intervalo de referencia normal después del tratamiento con un antagonista del receptor CRF₁.

Las Figuras 10A-10B muestran una contracción de aproximadamente 25 % en TART en un hombre de 25 años

con hiperplasia suprarrenal congénita clásica después de 6 semanas de tratamiento con un antagonista del receptor CRF₁.

Las Figuras 11A-11B demuestran que el compuesto 1 es un antagonista potente, selectivo y funcional del receptor CRF₁. En estudios *in vitro* y *ex vivo*, se determinó que el compuesto 1 es un antagonista del receptor CRF₁ potente y selectivo con alta afinidad y selectivo para el receptor hCRF₁. Se encontró que el compuesto 1 tiene potencia funcional para inhibir la actividad de la adenilato ciclasa (cascada posterior mediada por el receptor de CRF₁), lo que demuestra la eficacia *in vitro* como antagonista del receptor de CRF₁. Se encontró que el compuesto 1 inhibe significativamente el comportamiento locomotor inducido por CRF en respuesta a la administración i.c.v. de CRF (figura 11B).

Las Figuras 12A-12B demuestran que una sola píldora de antagonista del receptor CRF₁ mejora la ACTH y la 17-OHP en pacientes con CAH.

La Figura 13 muestra los cambios hormonales a nivel de sujeto (ACTH, 17-OHP y androstenediona) por dosis de un antagonista del receptor CRF₁.

Ejemplo 4. Valorar la reducción en el exceso de ACTH y la producción de esteroides suprarrenales

Los objetivos del estudio son: valorar la capacidad del compuesto 1 para reducir el exceso de ACTH y la producción de esteroides suprarrenales en participantes con CAH clásica en un régimen de glucocorticoides estable; valorar la seguridad y tolerabilidad de tildacerfont en participantes con CAH clásica; y valorar la farmacocinética (PK) de tildacerfont.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres adultos de 18 años o más
- Diagnóstico de CAH clásica debido a la deficiencia de 21-hidroxilasa
- 17OHP ≥800 ng/dL por la mañana, antes de tomar cualquier dosis de GC por la mañana
- En un régimen estable de reemplazo de glucocorticoides durante ≥30 días antes de la inscripción

Criterios de exclusión:

- Condición médica inestable clínicamente significativa, enfermedad o enfermedad crónica dentro de los 30 días posteriores del examen
- Trastorno psiquiátrico clínicamente significativo
- Antecedentes de adrenalectomía bilateral o hipopituitarismo

Diseño de estudio

La Figura 14 representa la prueba de concepto y la modificación de escala de QD a 10 PM para la cohorte A y el nivel de dosis individual y la dosificación BID a 10 AM y 10 pm para la cohorte B.

Características de línea de base

La tabla 1 proporciona una descripción de las características de línea de base mostradas por la cohorte A y cohorte B. En la cohorte A, se inscribieron 10 participantes y recibieron al menos 1 dosis del compuesto 1. Un participante se retiró temprano debido a un conflicto de programación relacionado con la ocupación. En la cohorte B, se inscribieron 9 participantes y recibieron al menos una dosis del compuesto 1. Un participante se retiró al descubrir una violación importante del protocolo en la línea de base y no tuvo datos de eficacia/PK posteriores a la línea de base. Por lo tanto, las características de línea de base se calculan para n = 8 en la cohorte B. Un participante en la cohorte B estaba tomando HC y prednisona.

Tabla - 1 Características de línea de base de cada cohorte

Parámetro	Cohorte A (n=10)	Cohorte B (n=8)
Datos demográficos		
Edad (años), media (intervalo)	39,3 (24-66)	36,8 (19-66)
Sexo	5M, 5F	1M, 7F
IMC (kg/m ²), media ± SD	31,5 ± 12,0	31,1 ± 6,7

Dosis diaria de GC (mg equivalentes de HC), intervalo medio Tipos de CG	28 (13-40) 4 JC, 3 pred, 3 dex	35 (20-50) 2HC, 4 pred, 3 dex
17OHP en examen ^a (ng/dl), media $\pm$ SD	5985 $\pm$ 6.347	4.592 $\pm$ 4.624
Abreviaturas: 17OHP: 17-hidroxiprogesterona; IMC: índice de masa corporal; dex: dexametasona; F: mujer; GC: glucocorticoide; HC: hidrocortisona; M: hombre; pred: prednisona; SD: desviación estándar 17OHP intervalos de referencia: 27-199 ng/dL hombres, 15-290 ng/dL mujeres.		

Seguridad

5 En ambas cohortes, el compuesto 1 en general se toleró bien. El tipo más común de evento adverso (AE) fueron los trastornos gastrointestinales. No hubo AE graves ni AE que condujeran a la abstinencia.

Farmacocinética

10 En un amplio intervalo de dosis (200 a 1000 mg QD), el compuesto 1 exhibió un perfil PK predecible y dependiente de la dosis.

Eficacia

15 Las Figuras 15A-15D muestran los cambios en los niveles de androstenediona (A4) en ambas cohortes. Los niveles de A4 mejoraron a ≥ 1 nivel de dosis para 10 de cada 10 participantes en la cohorte A y 6 de cada 8 participantes en la cohorte B. El exceso de A4 se asocia con secuelas clínicas en la CAH. La atenuación de A4 demuestra el control de los andrógenos suprarrenales.

20 Las Figuras 16A-16D muestran los cambios en los niveles de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en ambas cohortes. Los niveles de 17OHP mejoraron a ≥ 1 nivel de dosis para 8 de cada 10 participantes en la cohorte A y 6 de cada 7 participantes en la cohorte B. 17OHP es una hormona crítica en el diagnóstico y tratamiento de la CAH. La atenuación de 17OHP demuestra el control de la producción de esteroides suprarrenales.

25 Las Figuras 17A-17D muestran los cambios en los niveles de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) en ambas cohortes. Los niveles de ACTH mejoraron a ≥ 1 nivel de dosis para 8 de cada 10 participantes en la cohorte A y 5 de cada 7 participantes en la cohorte B. La atenuación de la ACTH demuestra el compromiso con el objetivo y el antagonismo del receptor CRF₁ funcional.

Tabla 2 - Cambio porcentual desde línea de base en ACTH, 17OHP y A4.

	Cohorte A			Cohorte B
	200 mg QD (Semana 2)	600 mg QD (Semana 4)	1000 mg QD (Semana 6)	200 mg BID (Semana 2)
ACTH	-25,7 ($\pm$ 51,6)	-60,1 ($\pm$ 37,5)	-32,7 ($\pm$ 47,0)	-36,5 ($\pm$ 58,0)
17OHP	+22,2 ($\pm$ 172,3)	-23,7 ($\pm$ 64,2)	-13,8 ($\pm$ 74,7)	-47,8 ($\pm$ 63,3)
A4	-12,1 ($\pm$ 47,4)	-33,2 ($\pm$ 36,5)	-28,6 ($\pm$ 44,6)	-16,0 ($\pm$ 81,4)

Conclusiones

35 El compuesto 1, un antagonista del receptor CRF₁ potente y selectivo, ofrece un nuevo enfoque de tratamiento oral no esteroideo para CAH. El compuesto 1 se toleró bien y fue eficaz para reducir el exceso de ACTH, 17OHP y androstenediona en pacientes con CAH clásica. El compuesto 1 exhibió un perfil PK predecible, dependiente de la dosis adecuado para la población objetivo.

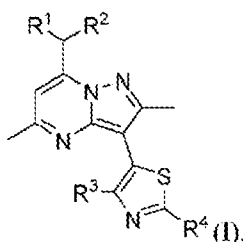
REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de factor liberador de corticotropina tipo 1 (CRF₁) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en el tratamiento o prevención de tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART) en un sujeto en necesidad del mismo.

2. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, donde el sujeto tiene hiperplasia suprarrenal congénita (CAH).

3. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, donde el tratamiento es una reducción en el tamaño y/o el número de los tumores.

4. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista de CRF₁ comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural (I):

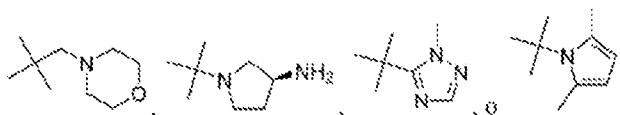


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

R¹ y R² son independientemente etilo o n-propilo;

R³ es hidrógeno, Cl, Br, metilo, trifluorometilo o metoxi; y

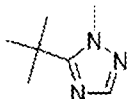
R⁴ es hidrógeno, Br, R^aR^bN-, metoximetilo, n-butilo, acetamido, piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo,



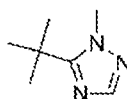
R^a y R^b son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, H₂NCH₂CH₂-, (CH₃)₃COC(O)NHCH₂CH₂-, o CH₃CH₂CH₂NHCH₂CH₂-

5. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 4, donde R³ es Cl, Br o metilo.

6. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 4, donde R⁴ es Br, R a R^bN-, piridin-4-ilo, morfolin-4-ilo, o

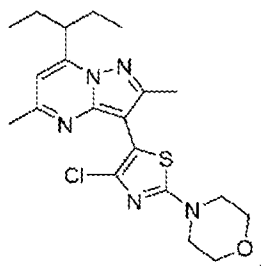


7. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 4, donde R⁴ es morfolin-4-ilo o



8. El antagonista de CRF₁ para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde R⁴ es hidrógeno, Br, R^aR^bN- y R^a y R^b son independientemente alquilo de C₁-C₃.

9. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 4, donde el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 10. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, donde un régimen de dosis del antagonista de CRF₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 400 mg/día para el sujeto.
- 10 11. El antagonista de CRF₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, para usarse en administración oral.
12. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antagonista de CRF₁, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula como una cápsula o comprimido.
- 15 13. El antagonista de CRF₁ de la reivindicación 1 y un agente quimioterapéutico adicional, para usarse en el tratamiento o prevención de tumores de restos adrenales testiculares (TART) o tumores de restos adrenales ováricos (OART) en un sujeto en necesidad del mismo, donde el agente quimioterapéutico adicional es un glucocorticoide, un mineralocorticoide, un inhibidor de ACAT1 o un antiandrógeno.
- 20 14. El antagonista de CRF₁ y el agente quimioterapéutico adicional para usarse de acuerdo con la reivindicación 13, donde el glucocorticoide es beclometasona, betametasona, budesónida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona o triamcinolona.
- 25 15. El antagonista de CRF₁ para usarse de acuerdo con la reivindicación 4, donde R³ es Cl, Br, metilo o trifluorometilo.

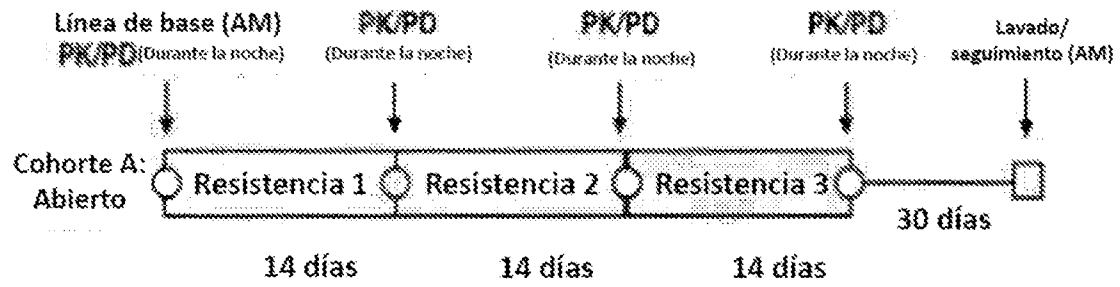


Figura 1A

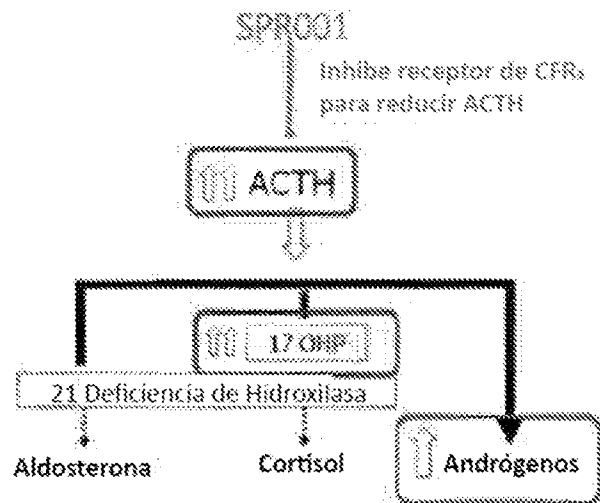


Figura 1B

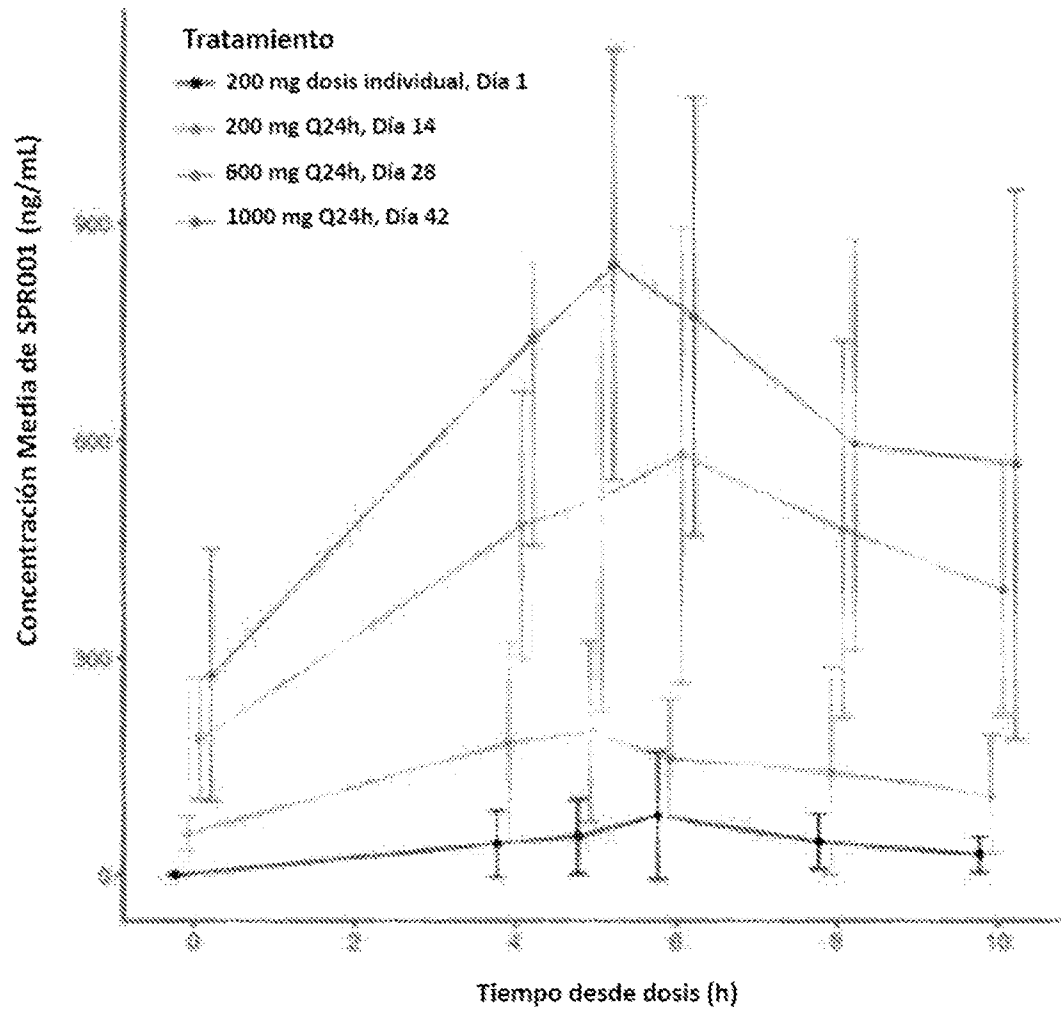


Figura 2

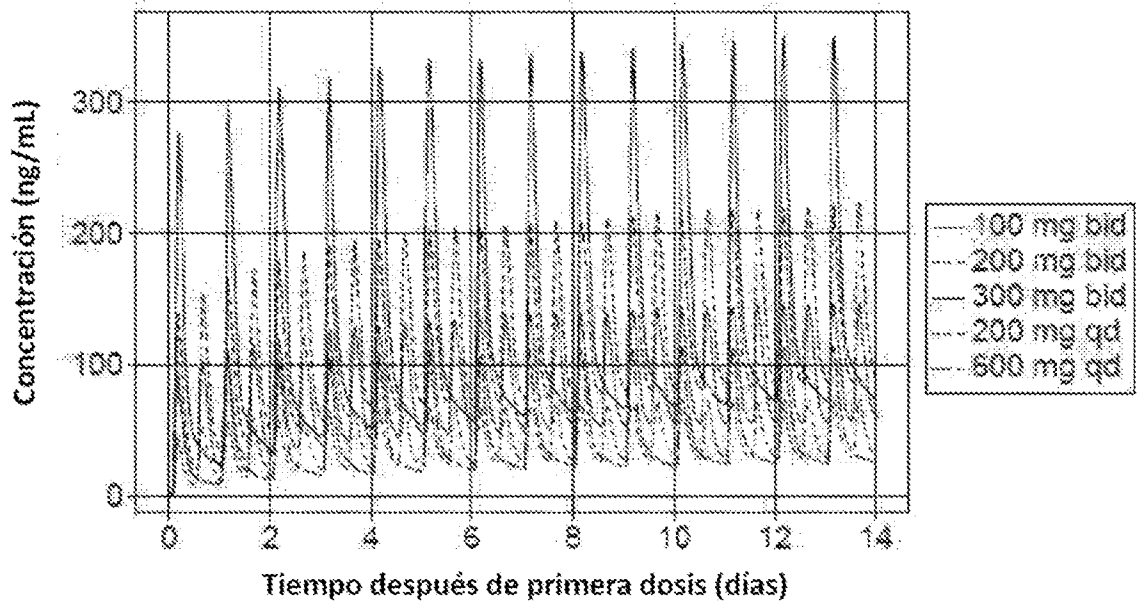


Figura 3

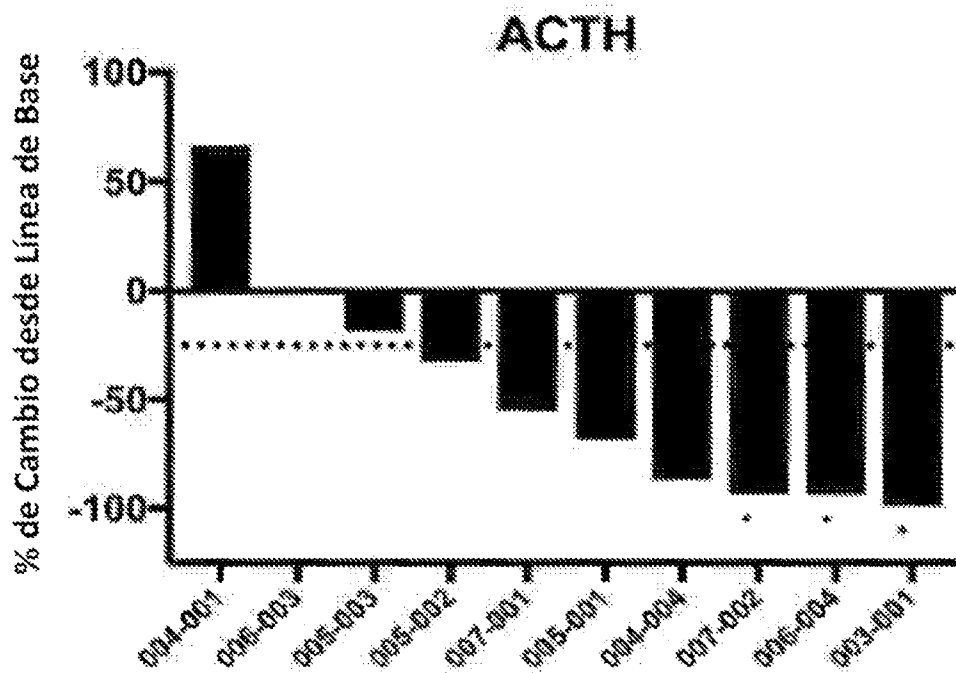


Figura 4

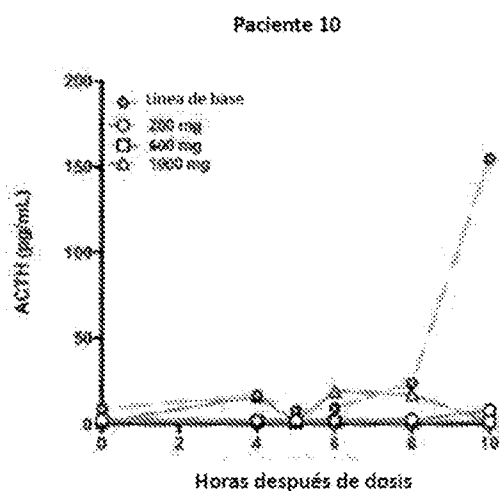


Figura 5A

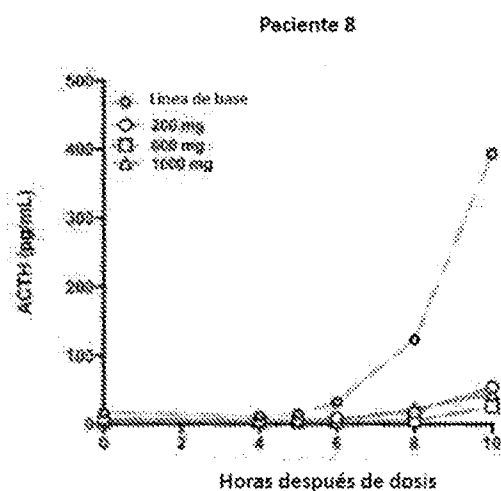


Figura 5B

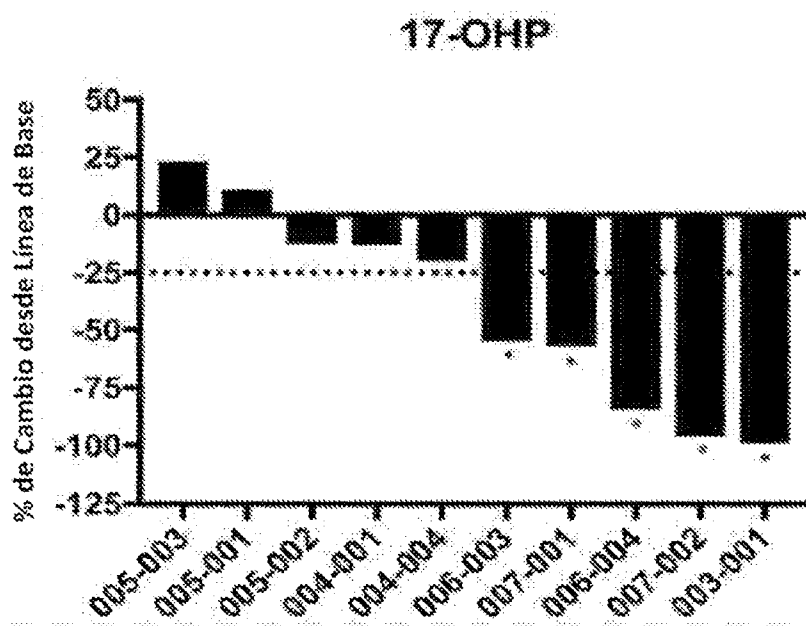


Figura 6

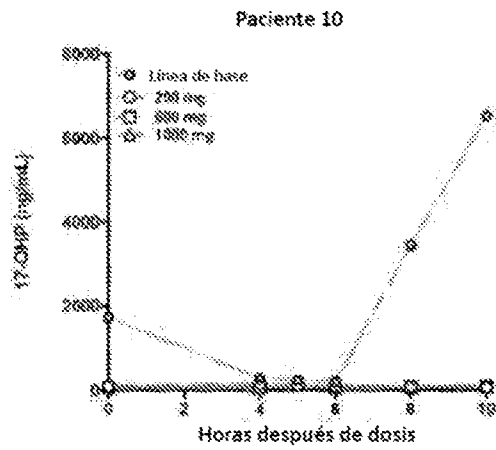


Figura 7A

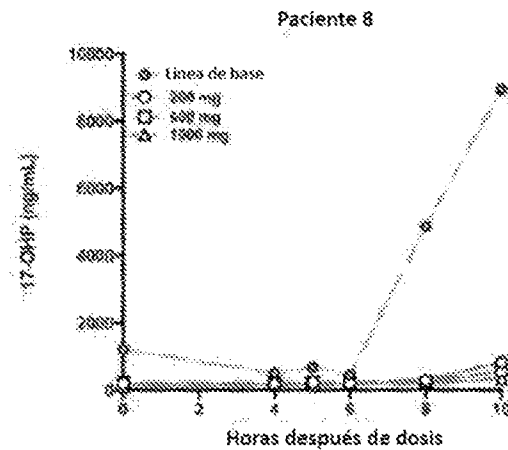


Figura 7B

Androstenediona

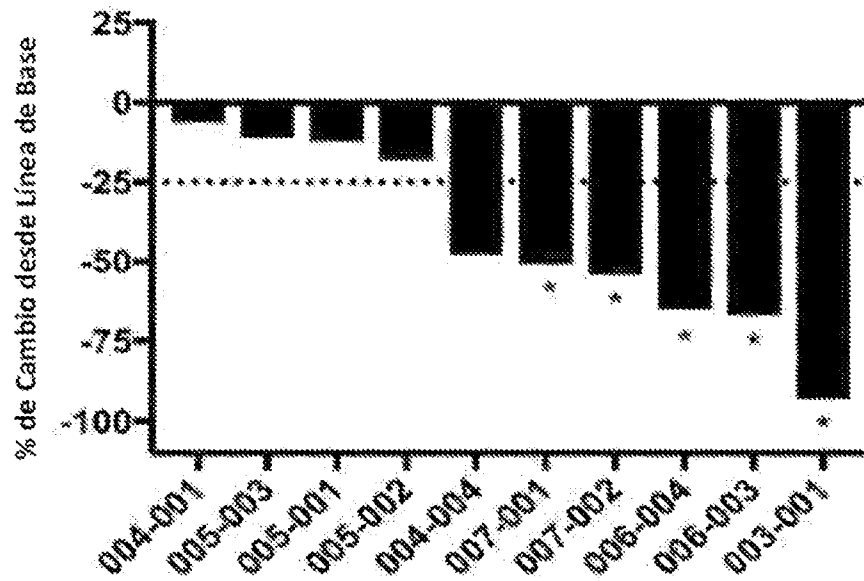


Figura 8

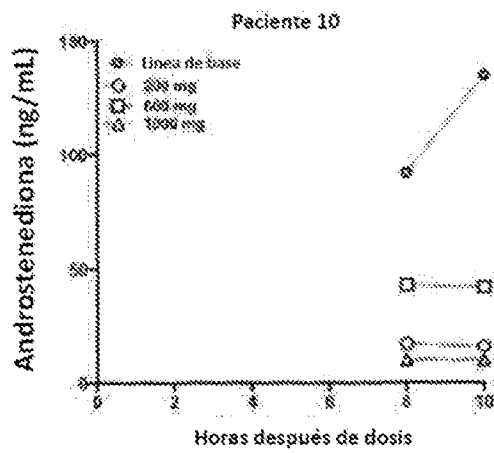


Figura 9A

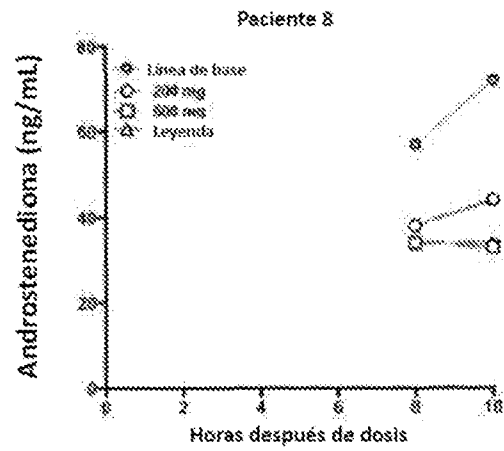


Figura 9B

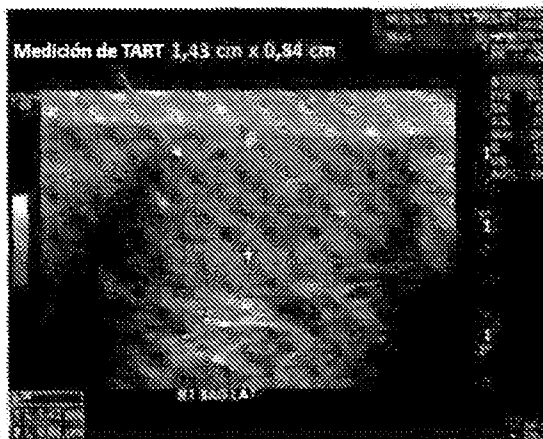


Figura 10A

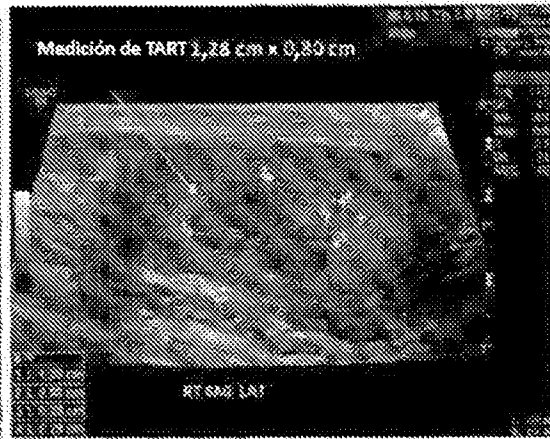


Figura 10B

Ensayo de Unión In Vitro

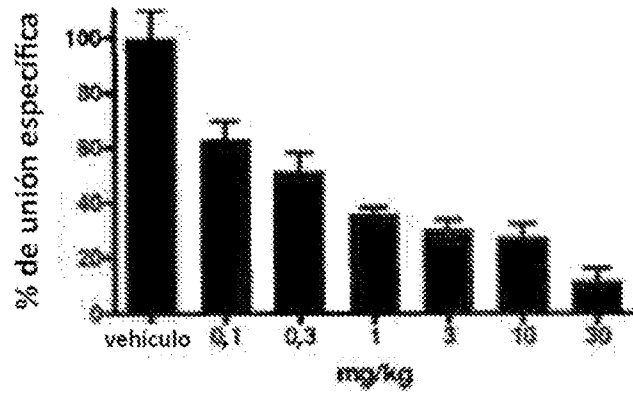


Figura 11A

Inhibición In vivo de actividad inducida por CRF

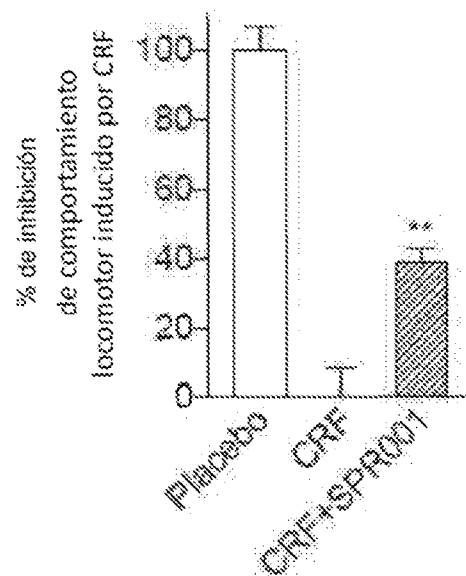


Figura 11B

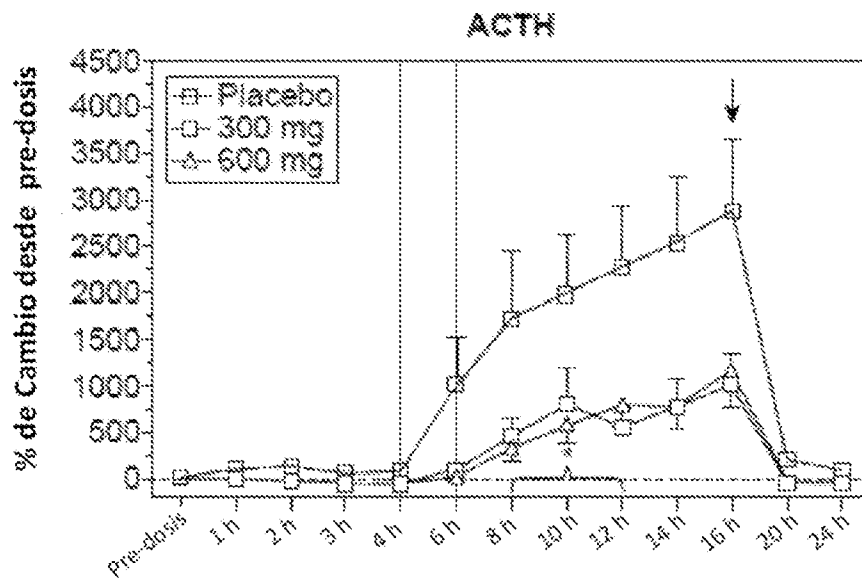


Figura 12A

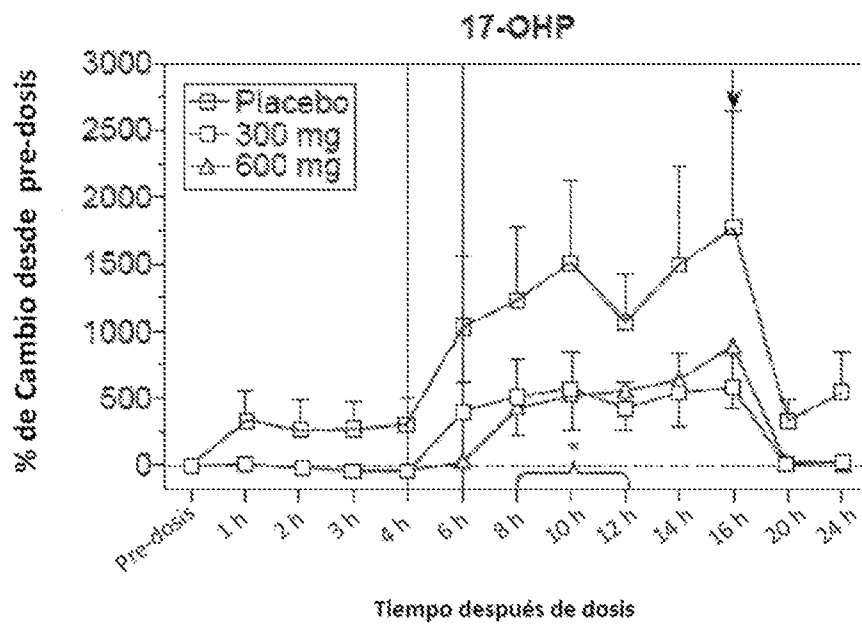


Figura 12B

Respuestas de hormona SPR001-201

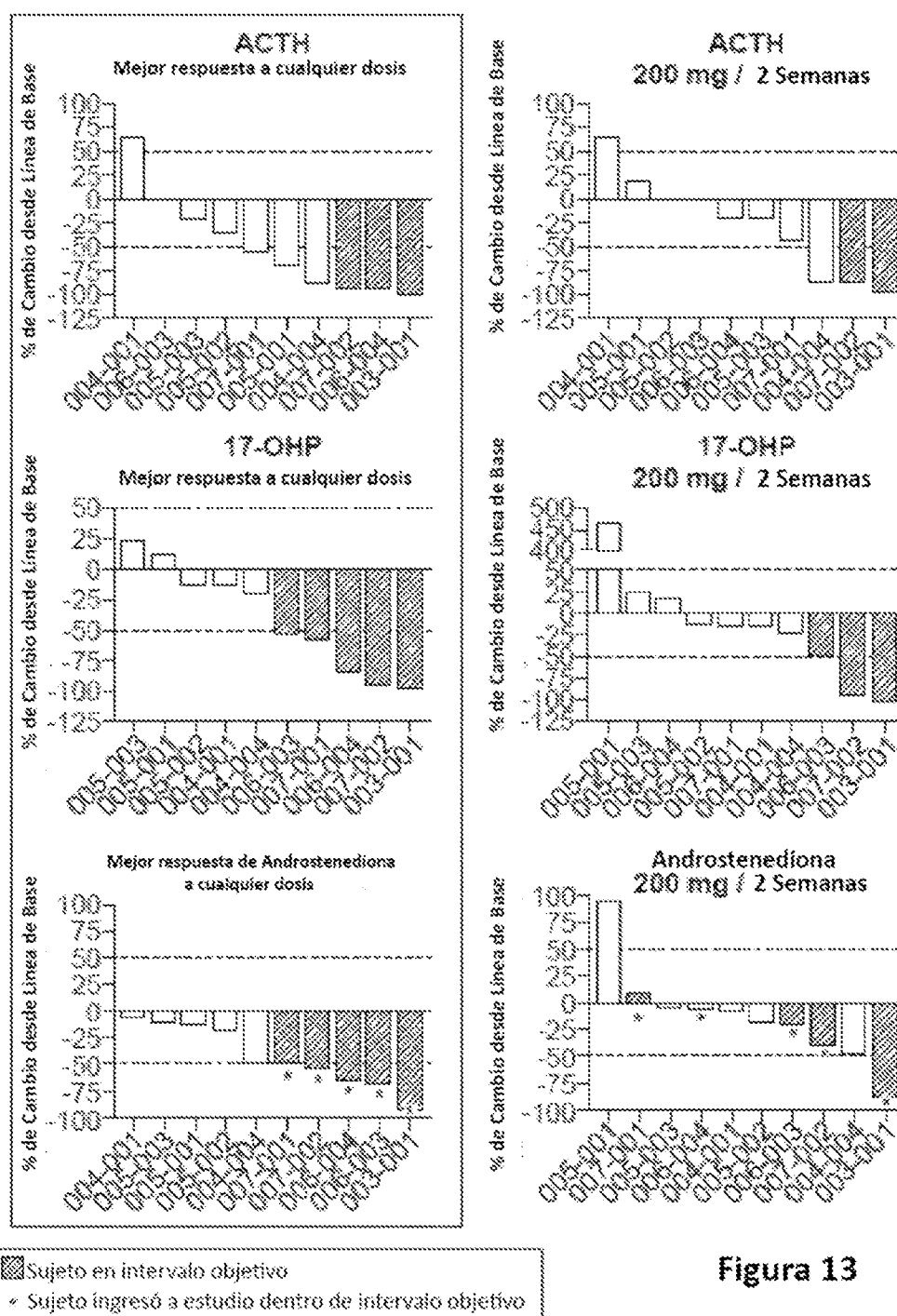


Figura 13

ACTH: 7,2-63,3 pg/mL 17-OHP: <1200 ng/dL AM: 41-262 ng/dL (M) 27-152 ng/dL (F)

Respuestas de hormona SPR001-201

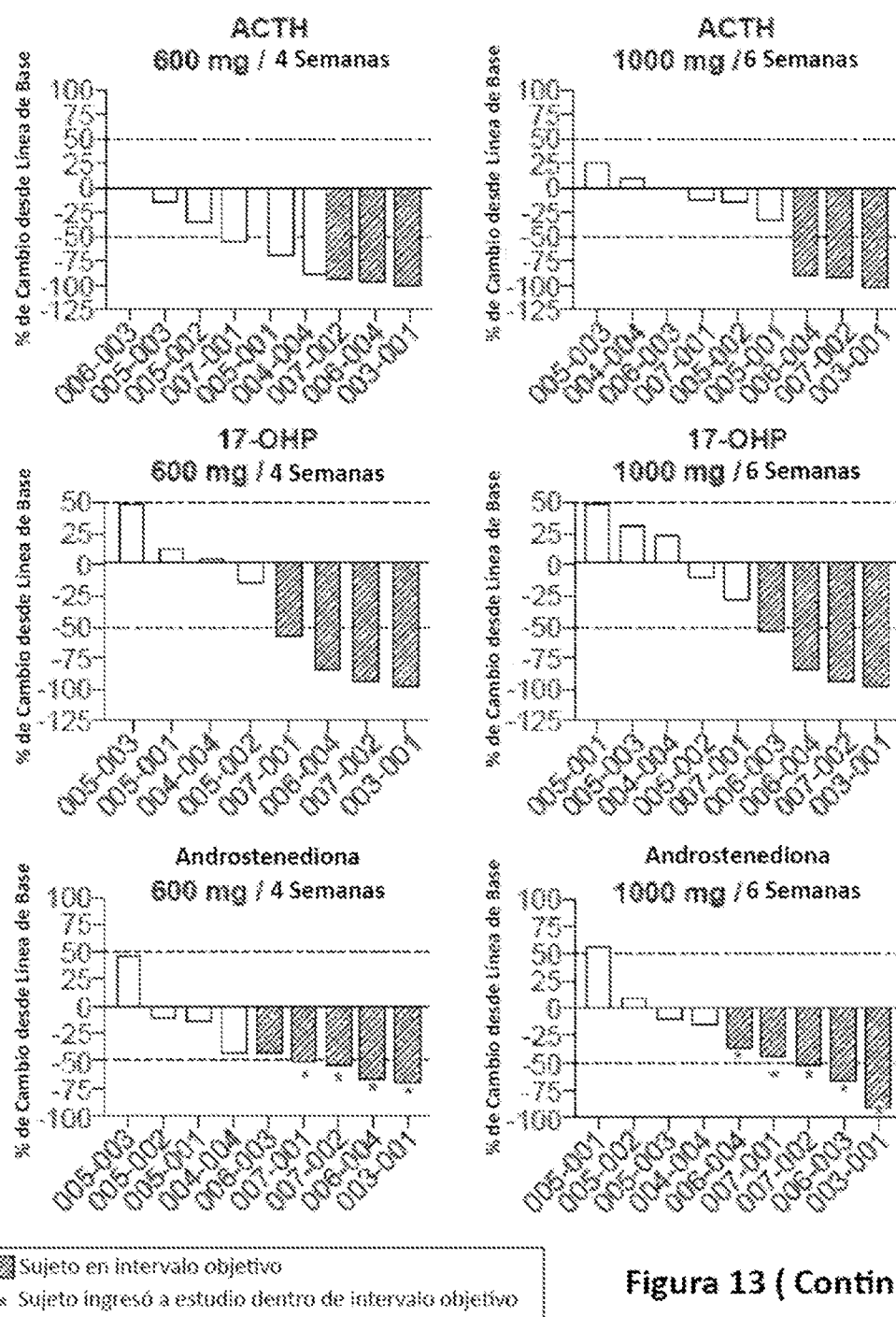
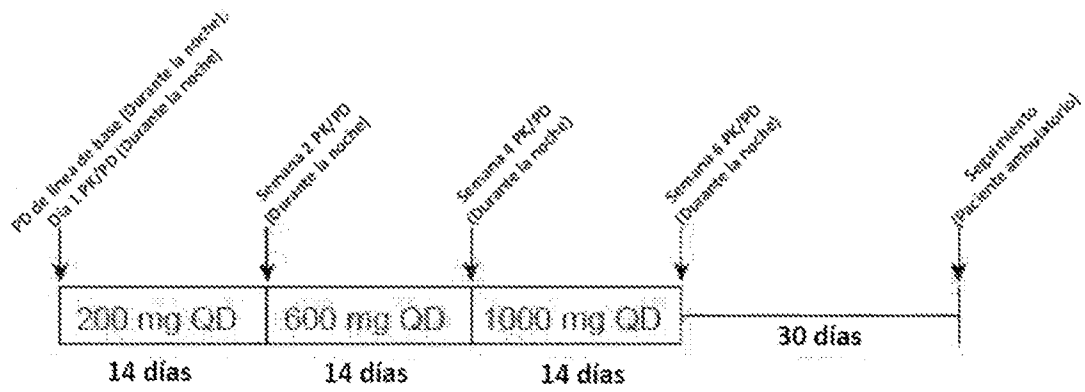


Figura 13 (Continuación)

ACTH: 7,2-63,3 pg/mL 17-OHP: <1200 ng/dL A4: 41-262 ng/dL (M) 27-152 ng/dL (F)

Cohorte A: Prueba de concepto, modificación de escala de dosificación QD en 10 PM
(n= 10 inscritos)



Cohorte B: Nivel de dosis individual, dosificación BID a 10 AM y 10 PM
(n= 9 inscritos)

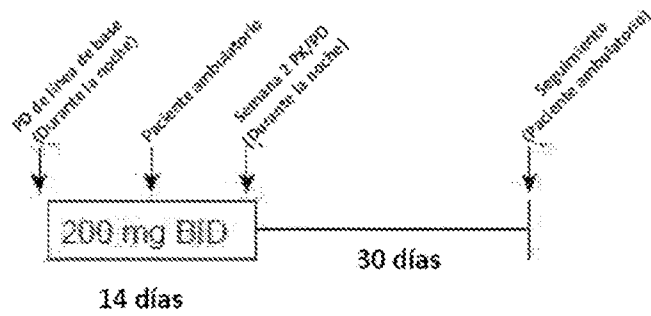


Figura 14

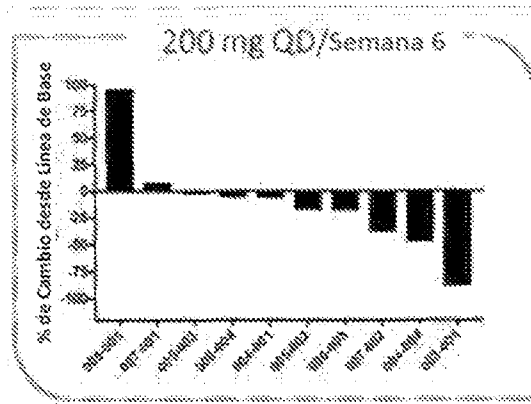


Figura 15A

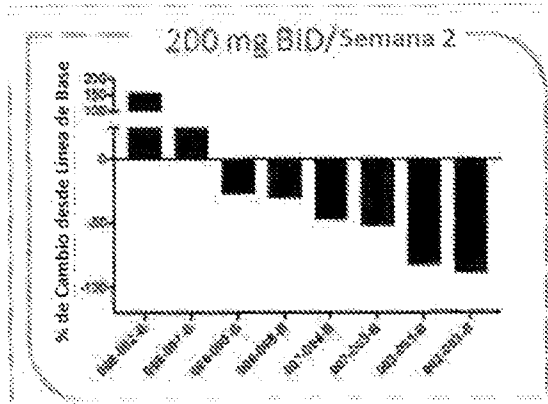


Figura 15B

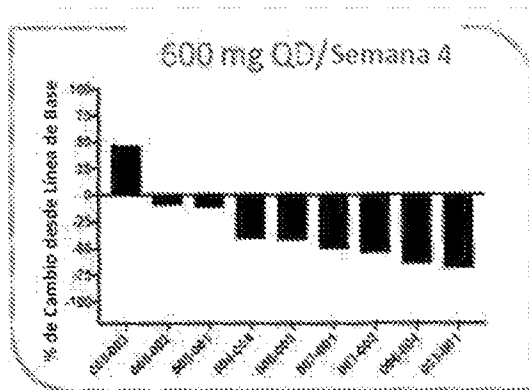


Figura 15C

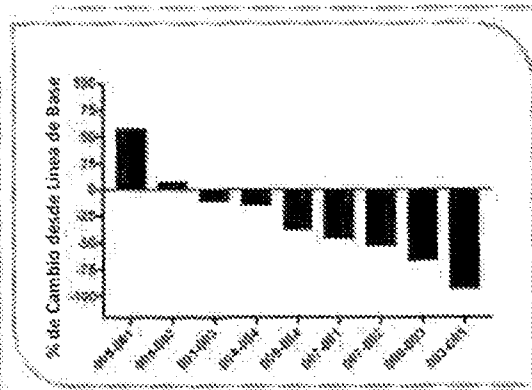


Figura 15D

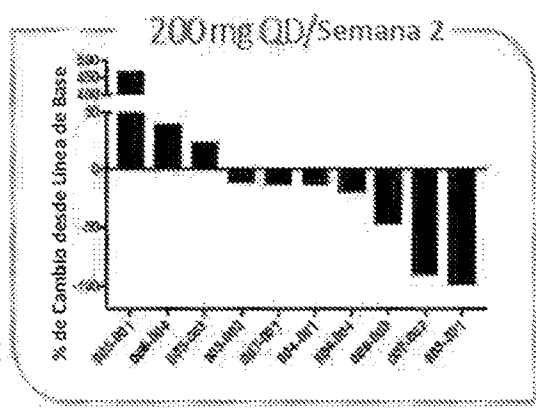


Figura 16A

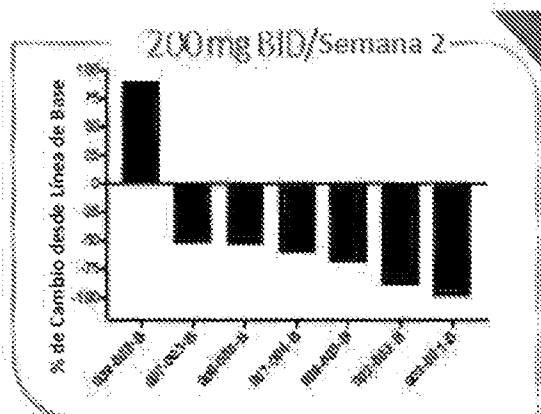


Figura 16B

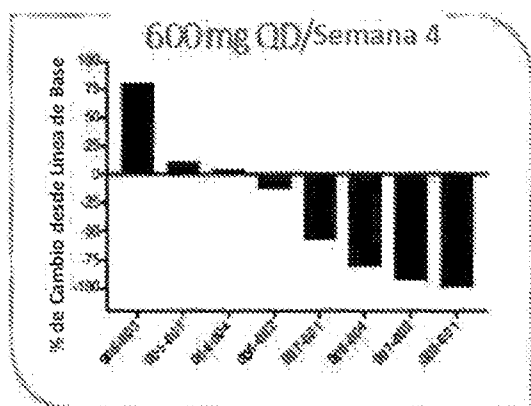


Figura 16C

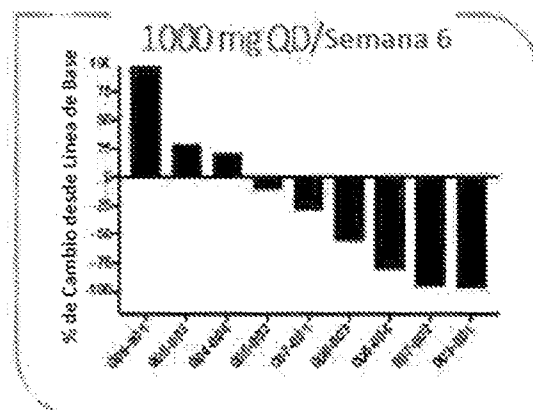


Figura 16D

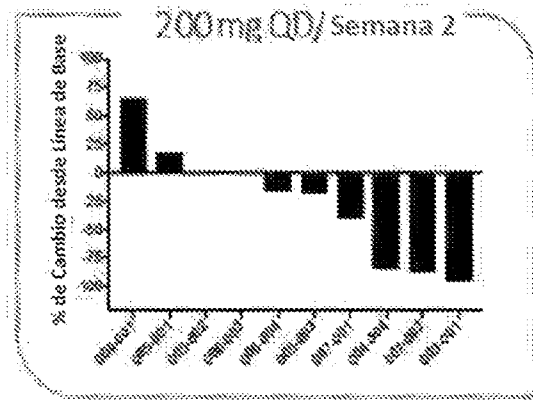


Figura 17A

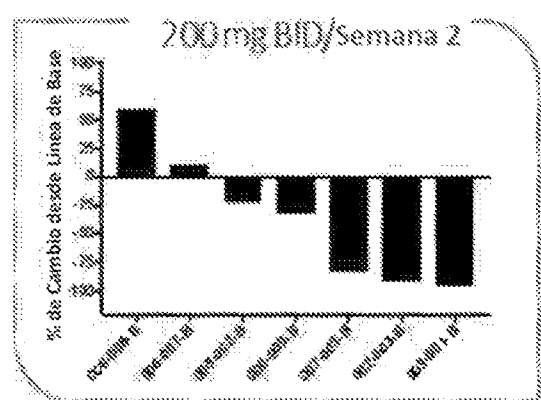


Figura 17B

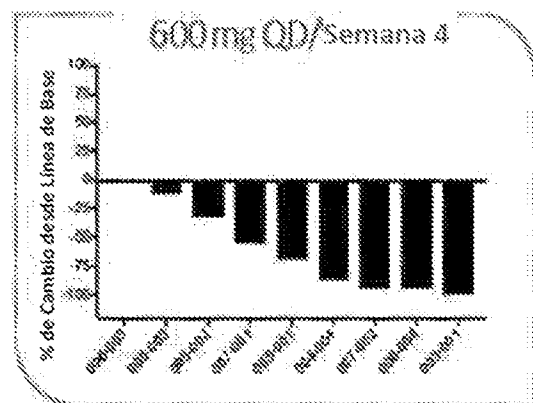


Figura 17C

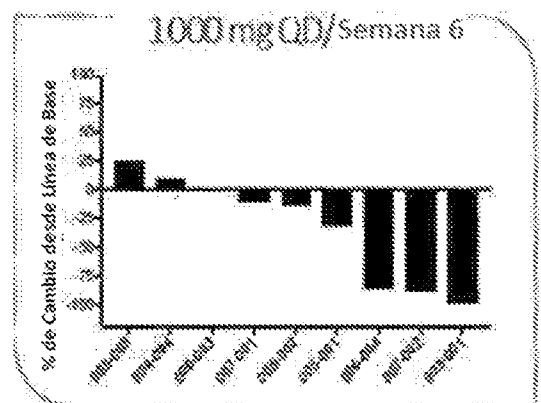


Figura 17D