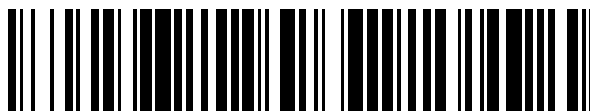


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 768**

51 Int. Cl.:

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 277/40 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

C07C 211/26 (2006.01)

C07C 215/68 (2006.01)

C07C 229/60 (2006.01)

C07C 229/56 (2006.01)

C07D 215/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06760388 .6**

96 Fecha de presentación: **26.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1888548**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54

Título: **Derivado de quinolina para el tratamiento de enfermedades retinianas**

30

Prioridad:

26.05.2005 US 685460 P

04.10.2005 US 723577 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

27.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

27.12.2012

73

Titular/es:

NEURON SYSTEMS, INC (100.0%)
15 New England Executive Park
Burlington, MA 01803, US

72

Inventor/es:

JORDAN, THOMAS A.;
DOWLING, JOHN E. y
CHABALA, JOHN CLIFFORD

74

Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 393 768 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

Derivado de quinolina para el tratamiento de enfermedades retinianas

CAMPO DEL INVENTO

5 En esta solicitud se consideran composiciones y métodos para tratar la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina en tejido retiniano, más específicamente, para prevenir la acumulación de A2E.

FUNDAMENTO DEL INVENTO

10 Dos formas de enfermedad retiniana incluyen la enfermedad de Stargardt, que afecta a adultos jóvenes, y la degeneración macular relacionada con la edad (AMD; del inglés, age-related macular degeneration), que afecta a adultos de edad media y mayores. Ambas formas se caracterizan por la degeneración progresiva de conos fotorreceptores situados en la región foveal de la mácula, degeneración que conduce a una pérdida de visión de alta acuidad en el campo visual central. La enfermedad se ha asociado con la acumulación de productos bioquímicos tóxicos, incluyendo lipofuscina, dentro de células del epitelio pigmentario retiniano (RPE; del inglés, retinal pigment epithelium) y de drusas extracelulares, donde las células del RPE están en contacto con la membrana de Bruch. La acumulación de estas mezclas retinotóxicas es uno de los más importantes factores de riesgo conocidos en la etiología de la AMD.

15 La AMD comienza como una "forma seca" sin complicaciones vasculares. Actualmente no hay tratamientos conocidos para la AMD de forma seca. La enfermedad de uno de cada diez pacientes progresa hasta una forma de fase tardía, conocida como AMD de "forma húmeda", que se caracteriza por una neovascularización coroidea que invade la mácula y altera los tejidos retiniano y del RPE. Los tratamientos de la AMD de forma húmeda más actuales suprimen el crecimiento vascular o los procesos inflamatorios.

20 Durante el ciclo visual normal (resumido en la Figura 1), la mayor parte del *trans*-RAL es secuestrado por proteínas opsínicas en las membranas de los discos del segmento externo del fotorreceptor. Este mecanismo de secuestro protege al grupo *trans*-RAL frente a la reacción con fosfatidiletanolamina (PE; del inglés, phosphatidylethanolamine) antes de que la *trans*-RAL deshidrogenasa (RDH; del inglés, *trans*-RAL dehydrogenase) convierta el *trans*-RAL en el alcohol *trans*-retinol. Sin embargo, algunas moléculas de *trans*-RAL escapan del secuestro y reaccionan con fosfatidiletanolamina para formar primero N-retinilideno-fosfatidiletanolamina (APE) y luego N-retinilideno-N-retinil-fosfatidiletanolamina (A2PE) en los discos de los segmentos externos de los fotorreceptores. Tanto la A2PE como el *trans*-RAL que ha escapado del secuestro son transportados fuera de las membranas de los discos del fotorreceptor por un transportador casete que se une a ATP, llamado proteína Rim (RmP) o ABCA4 (antes ABCR). Después de este transporte, el *trans*-RAL es reducido a *trans*-retinol por la RDH y atraviesa la membrana plasmática del segmento externo (OS; del inglés, outer segment) hasta el espacio extracelular, donde es recogido por células del epitelio pigmentario retiniano (RPE).

25 La A2PE es recogida por lisosomas de células del RPE cuando las células del RPE ingieren los segmentos externos de fotorreceptor que se desprenden rutinariamente. Una vez dentro de los lisosomas, la A2PE es convertida irreversiblemente en A2E, que causa un fallo lisosómico. El fallo lisosómico envenena las células del RPE y compromete su capacidad para proporcionar soporte bioquímico a los fotorreceptores retinianos, lo que conduce a la progresiva degeneración de ambos tipos celulares.

30 Múltiples factores afectan a la velocidad de acumulación de A2E, tanto genéticos como ambientales. Por ejemplo, una mutación hereditaria en ambas copias del gen del transportador ABCA4 aumenta la acumulación de A2E y conduce a la enfermedad de Stargardt en niños y adultos jóvenes. Una forma de inicio tardío de la enfermedad de Stargardt se asocia con mutaciones de ABCA4 que son más benignas. Muchos piensan que la enfermedad de Stargardt es una forma de inicio temprano de la AMD, en que la acumulación normal de A2E relacionada con la edad resulta acelerada por la mutación de ABCA4 hasta un punto suficiente para que se desencadene la enfermedad decenios antes de que aparezca normalmente la AMD.

35 Con respecto a los factores ambientales, está bien establecido en modelos animales que la velocidad de formación de A2E varía con la exposición lumínica. Se ha mostrado que un ácido graso (fosfatidilglicerol) puede proteger a las células del RPE frente a la muerte celular provocada por A2E y que otros factores dietéticos pueden influir en la progresión de la enfermedad, incluyendo el zinc (que afecta a la actividad retinol oxido reductasa). En el Documento WO 2004/082622 se describen retinoides sintéticos para uso como agonistas de opsinas y sustitutos de retinoides. Estos compuestos son derivados de retinoides que comprenden una cadena poliénica ópticamente modificada o sustituida.

40 Existe la necesidad de tratamientos eficaces para la AMD de forma seca y la enfermedad de Stargardt, que detengan la progresión de la enfermedad y conserven o restablezcan la visión.

55

SUMARIO DEL INVENTO

En el invento se consideran composiciones y su uso en el tratamiento de la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina en tejido retiniano.

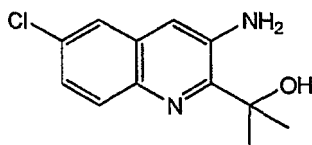
5 El presente invento proporciona un compuesto como el definido en la Reivindicación 1 que puede ser usado en métodos para tratar la degeneración macular y otra enfermedad retiniana con una etiología en que está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina.

También se describe un método para identificar un fármaco para tratar la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina, que puede incluir administrar un agente candidato a un sujeto que tiene, o presenta riesgo de desarrollar, degeneración macular y enfermedad retiniana y medir la formación de A2E en presencia del agente candidato con respecto a la formación de A2E en ausencia del agente candidato. Sin embargo, este método no es parte del presente invento.

10 El invento se refiere a un compuesto como el definido en la Reivindicación 1 para uso en el tratamiento o la prevención de la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina, en un sujeto. El invento también proporciona el uso de un compuesto como el definido en la Reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir en un sujeto la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina.

15 Los métodos pueden incluir además diagnosticar en el sujeto la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina. Alternativamente, los métodos incluyen además controlar en el sujeto la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina.

20 La composición usada en estos métodos incluye el compuesto



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un aspecto, las composiciones para uso en el tratamiento son para administración crónica para tratar o prevenir la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina.

También se describe un método para identificar un fármaco para tratar o prevenir la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina, al administrar un fármaco candidato a un sujeto que tiene, o que presenta riesgo de desarrollar, degeneración macular u otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina; y medir la acumulación de A2E en el sujeto; en que una acumulación reducida de A2E en presencia del fármaco candidato con respecto a la acumulación de A2E en ausencia del fármaco candidato indica que el fármaco candidato es un fármaco para tratar o prevenir la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina. Sin embargo, este método no es parte del presente invento.

35 Además, se describe un método para identificar un fármaco para tratar o prevenir la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina, al poner un modelo in vitro del ciclo visual en contacto con el fármaco candidato y medir la acumulación de A2E; en que una acumulación reducida de A2E en presencia del fármaco candidato con respecto a la acumulación de A2E en ausencia del fármaco candidato indica que el fármaco candidato es un fármaco para tratar o prevenir la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina. Sin embargo, este método no es parte del invento.

40 El presente invento se refiere a un compuesto como el definido en la Reivindicación 1, una composición que comprende dicho compuesto, y dicho compuesto para uso en el tratamiento de la degeneración macular, incluyendo la AMD de forma seca y la enfermedad de Stargardt, y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina.

45 Se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto como el definido en la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina. Opcionalmente, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para administración conjunta con una o más terapias adicionales.

50

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un esquema del ciclo visual.

La Figura 2 es un esquema de la vía de reacciones para la formación de A2E.

La Figura 3 es un esquema de la formación de bases de Schiff.

- 5 La Figura 4a es un espectro UV-visible del compuesto 6 y RAL; la Figura 4b es un gráfico de la formación del aducto de base de Schiff.

La Figura 5 es un gráfico de la curva patrón para la medición, por ERG, de respuestas retinianas a estímulos experimentales de intensidad lumínica variable.

- 10 La Figuras 6a es un gráfico de la medición, por ERG, de la velocidad de adaptación a la oscuridad de una rata sometida a fotoblanqueamiento durante la anestesia, y la Figura 6b es un gráfico de la medición, por ERG, de la adaptación a la oscuridad de una rata sometida a fotoblanqueamiento sin anestesia.

La Figura 7 es un gráfico del efecto del compuesto 6 sobre la sensibilidad lumínica, por ERG, de una rata adaptada a la oscuridad.

La Figura 8 es un gráfico que muestra la cinética de la reacción de RAL-compuesto 8 por NMR.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

En la presente solicitud se proporciona un compuesto como el definido en la Reivindicación 1 y dicho compuesto para uso en el tratamiento de la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofusina. El compuesto de la Reivindicación 1 puede actuar limitando la formación de la citotóxica A2E. Se puede prevenir o reducir la formación de A2E al limitar la cantidad de *trans*-RAL disponible para la reacción con fosfatidiletanolamina (PE). La acumulación progresiva de A2E en células del RPE causa AMD seca. Al reducir la cantidad de acumulación de A2E, mediante el presente invento se evita el inicio y/o la progresión de la AMD seca. Se puede reducir la acumulación de A2E administrando un fármaco de molécula pequeña que compita con la PE por la reacción con el *trans*-RAL que ha escapado del secuestro por opsinas en los segmentos externos del fotorreceptor.

- 25 Como se muestra en la Figura 2, el RAL contiene un grupo aldehído. El grupo aldehído estabiliza la unión del 11-*cis*-RAL con una proteína de la membrana del fotorreceptor llamada opsinas, al formarse una base de Schiff (Figura 3) con una cadena lateral de aminoácido en el sitio de unión a la opsinas. La opsinas libera *trans*-RAL de este sitio de unión después de transducir, a través de una vía de segundo mensajero, la fotoisomerización del 11-*cis*-RAL unido.

- 30 Aunque el grupo aldehído del RAL es un ancla molecular útil para la unión a opsinas, es por otro lado peligroso a causa de su reactividad de base de Schiff con otras aminas biológicas. Para mitigar este riesgo, las proteínas del ciclo visual han desarrollado mecanismos moleculares para secuestrar continuamente moléculas de RAL y, de este modo, proteger al grupo aldehído de reacciones químicas secundarias. Sin embargo, estos mecanismos de secuestro proteico no son completamente fiables. A lo largo del tiempo, tanto como una de cada tres moléculas de *trans*-RAL escapa del secuestro proteico, por lo que está libre para iniciar una cascada de reacciones que comienza con la formación de A2PE en los segmentos externos del fotorreceptor y culmina en la formación de A2E en los lisosomas de células del RPE.

- 35 Una vez que se ha formado dentro de los lisosomas de células del RPE, la A2E inhibe la bomba de protones conducida por ATP en las membranas lisosómicas y causa un aumento del pH lisosómico. El aumento de pH desactiva hidrolasas ácidas y causa por ello un fallo lisosómico. El fallo lisosómico es también causado por la acción detergente de la A2E, que solubiliza las membranas lisosómicas. El fallo lisosómico envenena las células del RPE y compromete su capacidad para proporcionar soporte bioquímico a los fotorreceptores retinianos, lo que conduce a la degeneración progresiva de ambos tipos celulares y a un deterioro visual.

- 40 En 1956, Hubbard (Hubbard, J. Am. Chem. Soc. 78: 4662, 1956; véanse también Rapp y Basinger, Vision Res. 22: 1097, 1982, y Fowler et al., J. Photochem. Photobiol. B8: 183, 1991) describió compuestos de hidroxilamina y amina aromática como agentes nucleófilos de aldehídos en reacciones de base de Schiff con RAL. Dos de dichos compuestos que tienen una historia de uso humano seguro para otros fines incluyen el antranilato de metilo, un producto natural hallado en las uvas, y MS-222, un anestésico de peces usado por los criadores de peces, quienes están profesionalmente expuestos a él durante la manipulación de los peces. Sin embargo, el MS-222 es farmacológicamente activo en la retina humana y no tiene actividad anestésica en mamíferos.

- 45 En 1963, Dowling mostró que los anestésicos lentifican la regeneración de rodopsina y la adaptación a la oscuridad en ratas. Éste fue el primer comunicado relativo a que dichas moléculas pequeñas podrían modular el rendimiento visual retiniano (Dowling, J. Gen. Physiol. 46: 1287, 1963). En 1982, Rapp y Basinger mostraron que ciertos anestésicos locales forman bases de Schiff con RAL y lentifican la adaptación a la oscuridad en ranas. Ésta fue la primera

elucidación del mecanismo de reacción química por el cual estos compuestos modulan el rendimiento visual retiniano (Rapp y Basinger, Vision Res. 22: 1097, 1982). En 1997, Bernstein et al. mostraron que MS-222 (6) atenúa reversiblemente la visión nocturna en una exposición profesional humana. Éste fue el primer comunicado relativo a que uno de dichos compuestos puede ser absorbido por la piel y modular reversiblemente la visión retiniana humana sin efectos secundarios conocidos (Bernstein et al., Am. J. Ophthalmol. 124: 843, 1997).

Definiciones

Por conveniencia, antes de una ulterior descripción de realizaciones ejemplares, se recogen aquí ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas.

Estas definiciones deberían leerse a la luz del resto de la descripción y como son entendidas por una persona con experiencia en la técnica.

Los artículos "un" y "una" se utilizan aquí para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) en relación con el objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

Los términos y expresiones "comprender", "que comprende", "incluir", "que incluye", "tener" y "que tiene" se utilizan en el sentido abierto inclusivo, significando que pueden estar incluidos elementos adicionales. Las expresiones "tal como" y "por ejemplo", como aquí se utilizan, no son restrictivas y sólo tienen fines ilustrativos. Se usan indistintamente "que incluye" y "que incluye pero no se limita a".

Se debe entender que el término "o", como aquí se utiliza, significa "y/o" a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

En la presente memoria descriptiva, la fórmula estructural del compuesto representa en ciertos casos un determinado isómero por conveniencia, pero el presente invento incluye todos los isómeros, tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos basados en un carbono asimétrico, estereoisómeros, tautómeros y similares que se presentan estructuralmente y una mezcla de isómeros, y no se limita a la descripción de la fórmula por conveniencia, y puede ser cualquiera de los isómeros o una mezcla. Por lo tanto, puede estar presente un átomo de carbono asimétrico en la molécula y pueden estar presentes un compuesto ópticamente activo y un compuesto racémico en el presente compuesto, pero el presente invento no se limita a ellos e incluye cualquiera. Además, puede estar presente un polimorfismo cristalino aunque no es restrictivo, pero cualquier forma cristalina puede ser única o una mezcla de formas cristalinas, o un anhidrido o hidrato. Además, en el ámbito del presente invento se incluye el llamado "metabolito" que se produce por degradación *in vivo* del presente compuesto.

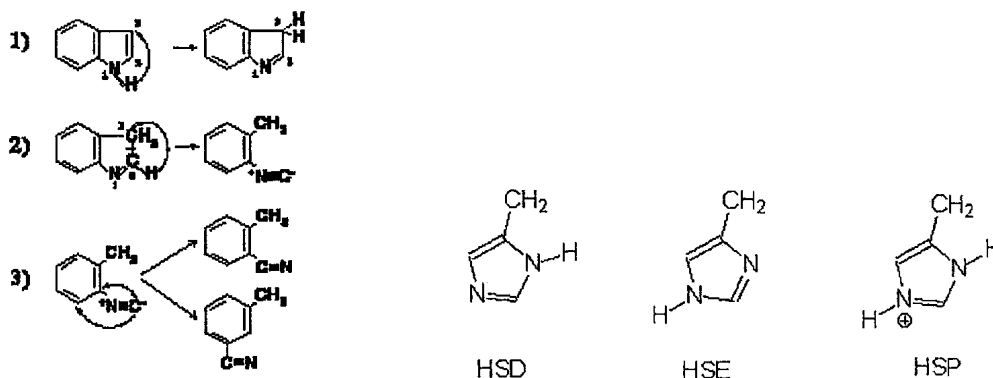
Se advertirá que la estructura de algunos de los compuestos del invento incluyen átomos de carbono asimétricos (quirales). En consecuencia, se ha de entender que los isómeros que surgen de dicha asimetría están incluidos en el alcance del invento a menos que se indique otra cosa. Dichos isómeros pueden ser obtenidos en una forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante una síntesis estereoquímicamente controlada. Los compuestos de este invento pueden existir en forma estereoisómera; por lo tanto, pueden ser producidos como estereoisómeros individuales o como mezclas.

"Isomería" significa compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio son denominados "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro son denominados "diastereoisómeros", y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles son denominados "enantiómeros" o, a veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes no idénticos es denominado "centro quiral".

"Isómero quiral" significa un compuesto con al menos un centro quiral. Tiene dos formas enantiómeras de quiralidad opuesta y puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene cantidades iguales de formas enantiómeras individuales de quiralidad opuesta es denominada "mezcla racémica". Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene 2^{n-1} pares enantiómeros, siendo n el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir como un diastereómero individual o como una mezcla de diastereómeros denominada "mezcla diastereómera". Cuando está presente un centro quiral, un estereoisómero puede ser caracterizado por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición espacial de los sustituyentes unidos al centro quiral. Los sustituyentes unidos al centro quiral bajo consideración son dispuestos de acuerdo con la *Regla de Secuencia* de Cahn, Ingold y Prelog (Cahn et al., *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; fe de erratas 511; Cahn et al., *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn e Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (Londres), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; J. Cahn, *Chem. Educ.* 1964, 41,116).

"Isómeros geométricos" se refiere a los diastereómeros que deben su existencia a una rotación impedida alrededor de dobles enlaces. Los nombres de estas configuraciones se diferencian mediante los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos están en el mismo lado o en lados opuestos del doble enlace de la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.

- Además, las estructuras y demás compuestos discutidos en esta solicitud incluyen todos los isómeros atropicos de los mismos. Los "isómeros atropicos" son un tipo de estereoisómero en que los átomos de dos isómeros están diferentemente dispuestos en el espacio. Los isómeros atropicos deben su existencia a una rotación restringida causada por el impedimento de la rotación de grupos grandes alrededor de un enlace central. Dichos isómeros atropicos existen típicamente como una mezcla. Sin embargo, como resultado de recientes avances en técnicas de cromatografía, ha sido posible separar mezclas de los isómeros atropicos en casos escogidos.
- Las expresiones "polimorfos cristalinos" y "polimorfos" y "formas cristalinas" significan estructuras cristalinas en que un compuesto (o una sal o solvato del mismo) puede cristalizar en diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino, todas las cuales tienen la misma composición elemental. Formas cristalinas diferentes tienen normalmente patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad diferentes. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden causar que domine una forma cristalina. Se pueden preparar polimorfos cristalinos de los compuestos por cristalización bajo diferentes condiciones.
- Además, el compuesto del presente invento, por ejemplo, las sales del compuesto, puede existir en forma hidratada o deshidratada (anhidra) o como solvatos con otras moléculas disolventes. Los ejemplos no restrictivos de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Los ejemplos no restrictivos de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.
- "Solvatos" significa formas por adición de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos en estado sólido cristalino presentan una tendencia a atrapar moléculas de disolvente en relación molar fija, formándose por ello un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato; cuando el disolvente es un alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias, conservando en ellos el agua su estado molecular como H_2O y siendo capaz dicha combinación de formar uno o más hidratos.
- "Tautómeros" se refiere a compuestos cuyas estructuras difieren acusadamente en cuanto a la disposición de los átomos pero que existen en un equilibrio flexible y rápido. Se ha de entender que los compuestos de fórmula I pueden ser representados como tautómeros diferentes. También se ha de entender que, cuando los compuestos presentan formas tautómeras, se considera que todas las formas tautómeras están dentro del alcance del invento, y la denominación de los compuestos no excluye forma tautómera alguna.
- Algunos compuestos aquí descritos pueden existir en una forma tautómera. Por lo tanto, las formas tautómeras están también descritas.
- Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isómera a otra. Esta reacción da lugar a la migración formal de un átomo de hidrógeno, acompañada por un desplazamiento de dobles enlaces conjugados adyacentes. En disoluciones en que es posible la tautomerización, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de diversos factores, incluyendo la temperatura, el disolvente y el pH. El concepto de tautómeros que son intercambiables por tautomerización es denominado "tautomería".
- Entre los diversos tipos de tautomería que son posibles, se observan comúnmente dos. En la tautomería ceto-enólica, se produce un desplazamiento simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno. La glucosa presenta tautomería de anillo-cadena; surge como resultado de que el grupo aldehído ($-CHO$) de la cadena molecular de azúcar reacciona con uno de los grupos hidroxilo ($-OH$) de la misma molécula para dar lugar a una forma cíclica (de tipo anular).
- Las tautomerizaciones son catalizadas por: Base: 1. desprotonación; 2. formación de un anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación en una posición diferente del anión; Ácido: 1. protonación; 2. formación de un catión deslocalizado; 3. desprotonación en una posición diferente adyacente al catión.
- Son pares tautómeros comunes: cetona - enol, amida - nitrilo, lactama - lactima, una tautomería de amida - ácido imídico en anillos heterocíclicos (por ejemplo en las nucleobases guanina, timina y citosina), imina - enamina y enamina - enamina. Los ejemplos incluyen:



Las frases "administración parenteral" y "parenteralmente administrado" son expresiones reconocidas en la técnica e incluyen modos de administración distintos de las administraciones entérica y tópica, tales como inyecciones, e incluyen, sin limitación, infusiones e inyecciones intravenosas, intramusculares, intrapleurales, intravasculares, intrapericárdicas, intraarteriales, intratecales, intracapsulares, intraorbitales, intracardiacas, intradérmicas, intraperitoneales, transtraqueales, subcutáneas, subcuticulares, intraarticulares, subcapsulares, subaracnoideas, intraespinales e intraesternales.

El término "tratar" está reconocido en la técnica e incluye inhibir una enfermedad, trastorno o estado en un sujeto, tal como, por ejemplo, impedir su progreso; y aliviar la enfermedad, trastorno o estado, tal como, por ejemplo, causando la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado. Tratar la enfermedad o estado incluye mejorar al menos un síntoma de la enfermedad o estado concreto, incluso si la patofisiología subyacente no resulta afectada.

El término "prevenir" está reconocido en la técnica e incluye evitar que se produzca una enfermedad, trastorno o estado en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o estado pero en el que no se ha diagnosticado aún que lo tenga. Prevenir un estado relacionado con una enfermedad incluye evitar que se produzca el estado una vez que se ha diagnosticado la enfermedad pero antes de que se haya diagnosticado el estado.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos descritos en una forma adecuada para la administración a un sujeto. En una realización preferida, la composición farmacéutica es a granel o está en forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una diversidad de formas que incluyen, por ejemplo, una cápsula, una bolsa para medicación intravenosa, una tableta, una bomba individual en un inhalador de aerosoles, o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto descrito o de sales del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y es variada de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contempla una diversidad de vías, incluyendo las vías oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de este invento incluyen polvos, composiciones pulverizables, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches y composiciones inhalables. En una realización preferida, el compuesto activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualesquier conservantes, tampones o agentes propulsores que sean necesarios.

La expresión "dosis flash" se refiere a formulaciones de compuestos que son formas de dosificación que se dispersan rápidamente.

La expresión "liberación inmediata" se define como una liberación del compuesto desde una forma de dosificación en un periodo de tiempo relativamente breve, generalmente de hasta aproximadamente 60 minutos. La expresión "liberación modificada" se define para incluir una liberación retardada, una liberación dilatada y una liberación pulsada. La expresión "liberación pulsada" se define como una serie de liberaciones del fármaco desde una forma de dosificación. La expresión "liberación ininterrumpida" o "liberación dilatada" se define como la liberación continua de un compuesto desde una forma de dosificación a lo largo de un periodo prolongado.

La frase "farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica. En ciertas realizaciones, la expresión incluye composiciones, polímeros y otros materiales y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito de un buen juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos teniendo en consideración una razonable relación de beneficio/riesgo.

La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica e incluye, por ejemplo, materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como una carga líquida o sólida, un diluyente, un excipiente, un disolvente o un material encapsulante, implicados en llevar o transportar cualquier composición objetivo de un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el

sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una composición objetivo y no ser perjudicial para el paciente. En ciertas realizaciones, un vehículo farmacéuticamente aceptable es no pirógeno. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) goma tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerol, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tampón, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) de solución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones tampón de fosfato; y (21) otras sustancias atóxicas compatibles empleadas en formulaciones farmacéuticas.

El compuesto del invento es además capaz de formar sales. Todas estas formas son también consideradas dentro del alcance del invento reivindicado.

"Sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la deseada actividad farmacológica del compuesto parental.

Por ejemplo, la sal puede ser una sal por adición de ácido. Una realización de una sal por adición de ácido es una sal de hidrocioruro.

Las sales farmacéuticamente aceptables del presente invento pueden ser sintetizadas mediante métodos químicos convencionales a partir de un compuesto parental que contiene un componente básico o ácido. Generalmente, dichas sales pueden ser preparadas al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter dietílico, acetato de etilo, etanol, isopropanol y acetonitrilo. En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición (Mack Publishing Company, 1990) se encuentran listas de sales adecuadas. Por ejemplo, las sales pueden incluir, pero no se limitan a, las sales de hidrocioruro y de acetato de los compuestos del presente invento que contienen amina alifática, que contienen hidroxilamina y que contienen imina.

Ha de entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas por adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como aquí se definen, de la misma sal.

El compuesto de la presente descripción puede ser también preparado en forma de ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se puede convertir un grupo funcional de ácido carboxílico de un compuesto en su éster correspondiente, por ejemplo, un éster metílico, etílico u otro. Además, se puede convertir un grupo alcohol de un compuesto en su éster correspondiente, por ejemplo, un éster de acetato, propionato u otro.

"Grupo protector" se refiere a un agrupamiento de átomos que, cuando se une a un grupo reactivo de una molécula, enmascara, reduce o evita esa reactividad. En Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry* (Wiley, 2ª ed., 1991); Harrison y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Volúmenes 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); y Kocienski, *Protecting Groups* (Verlag, 3ª ed., 2003) se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores.

Con la expresión "grupo protector de aminas" se quiere significar un grupo funcional que convierte una amina, amida u otro componente que contenga nitrógeno en un grupo químico diferente que es sustancialmente inerte frente a las condiciones de una reacción química concreta. Los grupos protectores de aminas son preferiblemente eliminados fácil y selectivamente con buen rendimiento bajo unas condiciones que no afectan a otros grupos funcionales de la molécula. Los ejemplos de grupos protectores de aminas incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, bencilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, t-butiloxycarbonilo (Boc), p-metoxibencilo, metoximetilo, tosilo, trifluoroacetilo, trimetilsililo (TMS), fluorenil-metiloxycarbonilo, 2-trimetilsilil-etoxycarbonilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo (CBZ), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (SES), tritilo y grupos tritilo sustituidos, 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (FMOC), nitro-veratriloxycarbonilo (NVOC) y similares. Otros grupos protectores de aminas adecuados son fácilmente identificados por quienes tienen experiencia en la técnica.

Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen aquellos en que el grupo hidroxilo resulta acilado o alquilado, tales como bencilo, y éteres tritílicos así como éteres alquílicos, éteres tetrahidropiranílicos, éteres trialkilsilílicos y éteres alílicos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" está reconocida en la técnica e incluye sales relativamente atóxicas de composiciones por adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, incluyendo, sin limitación, agentes terapéuticos, excipientes, otros materiales y similares. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico, y las derivadas de ácidos orgánicos tales como el ácido etanosulfónico, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y similares. Los ejemplos de bases inorgánicas adecuadas para la formación de sales incluyen los hidróxidos, carbonatos y bicarbonatos

de amonio, sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, zinc y similares. También se pueden formar sales con bases orgánicas adecuadas, incluyendo aquellas que son atóxicas y lo suficientemente fuertes para formar dicha sales. Con fines de ilustración, la clase de dichas bases orgánicas puede incluir mono-, di- y tri-alquilaminas, tales como metilamina, dimetilamina y trietilamina; mono-, di- y tri-hidroxialquilaminas, tales como mono-, di- y tri-etanolamina; aminoácidos tales como arginina y lisina; guanidina; N-metilglucosamina, N-metilglucamina; L-glutamina; N-metilpiperazina; morfolina; etilendiamina; N-bencilfenetilamina; (trihidroximetil)aminoetano; y similares. Véase, por ejemplo, J. Pharm. Sci. 66: 1-19, 1977.

Un "paciente", "sujeto" o "huésped" que se va a tratar mediante el método objetivo puede significar un ser humano o un animal no humano, tal como primates, mamíferos y vertebrados.

La expresión "tratamiento profiláctico o terapéutico" está reconocida en la técnica e incluye la administración de una o más de las composiciones objetivo al huésped. Si se administra antes de la manifestación clínica del estado indeseado (por ejemplo, una enfermedad u otro estado indeseado del animal huésped), el tratamiento es entonces profiláctico, es decir, protege al huésped frente al desarrollo del estado indeseado, mientras que si se administra después de la manifestación del estado indeseado, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar el estado indeseado existente o efectos secundarios del mismo).

Las expresiones "agente terapéutico", "fármaco", "medicamento" y "sustancia bioactiva" están reconocidas en la técnica e incluyen moléculas y otros agentes que son sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en un paciente o sujeto para tratar una enfermedad o estado, tal como la degeneración macular u otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofusina. Las expresiones incluyen, sin limitación, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y profármacos. Dichos agentes pueden ser ácidos, básicos o sales; pueden ser moléculas neutras, moléculas polares, o complejos moleculares capaces de formar enlaces de hidrógeno; y pueden ser profármacos en forma de éteres, ésteres, amidas y similares, que son biológicamente activados cuando se administran a un paciente o sujeto.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" es una expresión reconocida en la técnica. En ciertas realizaciones, la expresión se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que, cuando se incorpora a un polímero, produce cierto efecto deseado con una razonable relación de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico. En ciertas realizaciones, la expresión se refiere a la cantidad necesaria o suficiente para eliminar, reducir o mantener (por ejemplo, evitar la propagación de) un tumor u otra diana de un régimen terapéutico particular. La cantidad eficaz puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o estado que se trata, las construcciones específicas concretas que se administran, el tamaño del sujeto y la gravedad de la enfermedad o el estado. Quien tiene una experiencia normal en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de un compuesto concreto sin necesitar una experimentación excesiva. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico para uso *in vivo* dependerá probablemente de diversos factores que incluyen: la velocidad de liberación de un agente desde una matriz de polímero, que dependerá, en parte, de las características químicas y físicas del polímero; la identidad del agente; el modo y el método de administración; y cualesquier otros materiales incorporados a la matriz de polímero además del agente.

El término "ED50" está reconocido en la técnica. En ciertas realizaciones, ED50 significa la dosis de un fármaco que produce el 50% de su máxima respuesta o efecto, o, alternativamente, la dosis que produce una respuesta predefinida en el 50% de las preparaciones o sujetos de ensayo. El término "LD50" está reconocido en la técnica. En ciertas realizaciones, LD₅₀ significa la dosis de un fármaco que es letal para el 50% de los sujetos de ensayo. La expresión "índice terapéutico" es una expresión reconocida en la técnica que se refiere al índice terapéutico de un fármaco, definido como LD₅₀/ED₅₀.

El término "sustituido", como aquí se utiliza, significa que cualquier hidrógeno o más del átomo nombrado están sustituidos por una selección del grupo indicado con tal de que no se sobrepase la valencia normal del átomo nombrado y que la sustitución dé lugar a un compuesto estable. Cuando el sustituyente es ceto (es decir, =O), están sustituidos 2 hidrógenos del átomo. Los dobles enlaces anulares, como aquí se usan, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

Con respecto a los compuestos químicos, en el presente invento se tiene la intención de incluir todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos del carbono incluyen C-13 y C-14.

Los compuestos químicos aquí descritos pueden tener centros asimétricos. Los compuestos aquí descritos que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Es bien sabido en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como por resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares pueden estar también presentes en los compuestos aquí descritos, y todos los citados isómeros estables están contemplados en el presente invento. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos del presente invento son descritos y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas. Se tienen en cuenta todas las formas isómeras quirales, diastereómeras, racémicas y geomé-

tricas de una estructura a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isómera específicas. Todos los procedimientos usados para preparar compuestos del presente invento y los productos intermedios mediante ellos generados se consideran, cuando son apropiados, parte del presente invento. Todos los tautómeros de compuestos mostrados o descritos se consideran también, cuando son apropiados, parte del presente invento.

5 Cuando un enlace hacia un sustituyente se muestra cruzando un enlace que conecta dos átomos de un anillo, dicho sustituyente puede estar entonces enlazado a cualquier átomo del anillo. Cuando se incluye un sustituyente sin indicar el átomo a través del cual dicho sustituyente está enlazado con el resto del compuesto de una fórmula dada, dicho sustituyente puede estar entonces enlazado a través de cualquier átomo de dicho sustituyente. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables, pero sólo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables.

10 Cuando un átomo o un componente químico va seguido de un subíndice en forma de intervalo numérico (por ejemplo, C₁₋₆), la descripción abarca cada número del intervalo así como todos los intervalos intermedios. Por ejemplo, con "alquilo C₁₋₆" se quiere incluir grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 y 5-6 carbonos.

15 Con "alquilo", como aquí se usa, se quieren incluir grupos alquilo tanto de cadena ramificada (por ejemplo, isopropilo, terc-butilo e isobutilo) como lineal (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo) y grupos cicloalquilo [por ejemplo, alicíclicos (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo)], grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. Dichos grupos hidrocarbonados alifáticos tienen un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, con alquilo C₁₋₆ se quieren incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Como aquí se utiliza, "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo
20 que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la columna principal de la cadena carbonada. "Alquilo" incluye además grupos alquilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo sustituyendo a uno o más átomos de carbono de la columna principal hidrocarbonada. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su columna principal (por ejemplo, C₁₋₆ para la cadena lineal y C₃₋₆ para la cadena ramificada), por ejemplo, cuatro o menos. Asimismo, ciertos cicloalquilos tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura anular, tal como cinco o seis carbonos en la estructura anular.

25 La expresión "alquilos sustituidos" se refiere a componentes alquílicos que tienen sustituyentes que sustituyen a un hidrógeno en uno o más carbonos de la columna principal hidrocarbonada. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxi-carboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialqui-
30 laminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfonilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, o un componente aromático o heteroaromático. Los cicloalquilos pueden estar además sustituidos con, por ejemplo, los sustituyentes anteriormente descritos. Un "alquilarilo" o un componente "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo [por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)].

35 Con "alquenilo", como aquí se usa, se quieren incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que se encuentran en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, con alquenilo C₂₋₆ se quieren incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo.

40 Con "alquinilo", como aquí se usa, se quieren incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que se encuentran en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, con alquinilo C₂₋₆ se quieren incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo.

45 Además, con "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" se quieren incluir componentes que son dirradicales, es decir, que tienen dos puntos de fijación. El -CH₂CH₂-, es decir, un grupo alquilo C₂ que está covalentemente enlazado al resto de la molécula a través de cada átomo de carbono terminal, es un ejemplo no restrictivo de dicho componente alquílico que es un dirradical.

50 "Arilo" incluye grupos con aromaticidad, incluyendo grupos aromáticos "no conjugados", o de un solo anillo, de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, así como sistemas "conjugados", o multicíclicos, con al menos un anillo aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Además, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclicos y bicíclicos, tales como, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilenedioxifenilo, quino-
55 leína, isoquinoleína, naftiridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, desazapurina e indolizina. A aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura anular se puede hacer también referencia como "heterociclos arílicos", "heterociclos," "heteroarilos" o "compuestos heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones anulares con sustituyentes tales como los anteriormente descritos, tales como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alcoxicarboniloxilo, ariloxicarboniloxilo, carboxi-

- lato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, y un componente aromático o heteroaromático. Los grupos arilo pueden estar también fusionados, o formar puentes, con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos, para formar un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina y metilendioxfenilo).
- Las expresiones "heterociclilo" y "grupo heterocíclico" incluyen estructuras anulares cerradas, por ejemplo, anillos de 3 a 10 o 4 a 7 miembros, que incluyen uno o más heteroátomos. "Heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento distinto del carbono y el hidrógeno. Los ejemplos de heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.
- Los grupos heterociclilo pueden ser saturados o insaturados e incluyen pirrolidina, oxolano, tiolano, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas y sultonas. Los grupos heterocíclicos, tales como el pirrol y el furano, pueden tener carácter aromático. Incluyen estructuras anulares fusionadas tales como quinoleína e isoquinoleína. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piridina y purina. El anillo heterocíclico puede estar sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como los anteriormente descritos, tales como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxilo, arilcarboniloxilo, alcoxicarboniloxilo, ariloxicarboniloxilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, y un componente aromático o heteroaromático. Los grupos heterocíclicos pueden estar también sustituidos en uno o más átomos constituyentes con, por ejemplo, un alquilo inferior, un alqueno inferior, un alcoxilo inferior, un alquiltio inferior, un alquilamino inferior, un alquilcarboxilo inferior, un nitro, un hidroxilo, -CF₃ o -CN, o similares.
- Como aquí se utiliza, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. Se utiliza "contraión" para representar una especie pequeña y negativamente cargada tal como fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, acetato y sulfato.
- Con "compuesto estable" y "estructura estable" se quiere indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento y, según sea apropiado, a la purificación a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.
- "Compuesto libre" se utiliza aquí para describir un compuesto en el estado no unido.
- "Coeficiente de extinción" es una constante utilizada en la ley de Beer-Lambert que relaciona la concentración de la sustancia que se mide (en moles) con la absorbancia de la sustancia en disolución (cuán bien la sustancia en disolución evita que la luz que la atraviesa salga por el otro lado). Es un indicador de cuánta luz absorbe un compuesto a una determinada longitud de onda.
- En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen las plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. A menos que se defina otra cosa, todas las expresiones técnicas y científicas aquí usadas tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por quien tiene una experiencia normal en la técnica a la cual pertenece este invento. En caso de conflicto, mandará la presente memoria descriptiva.
- A lo largo de la descripción, cuando se describen composiciones que tienen, que incluyen o que comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes enumerados. Similarmente, cuando se describen métodos o procedimientos que tienen, que incluyen o que comprenden operaciones de procesamiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las operaciones de procesamiento enumeradas. Además, se debe entender que no importa el orden de las operaciones ni el orden para llevar a cabo ciertas acciones con tal de que el invento siga siendo operativo. Además, se pueden llevar simultáneamente a cabo dos o más operaciones o acciones.
- "Molécula pequeña" es una expresión reconocida en la técnica. En ciertas realizaciones, esta expresión se refiere a una molécula que tiene un peso molecular inferior a aproximadamente 2000 unidades de masa atómica (uma), o inferior a aproximadamente 1000 uma, e incluso inferior a aproximadamente 500 uma.
- Todos los porcentajes y relaciones aquí utilizados son en peso a menos que se indique otra cosa.
- La "retina" es una región del sistema nervioso central con aproximadamente 150 millones de neuronas. Está situada en el fondo del ojo, donde descansa sobre un tejido epitelial especializado llamado epitelio pigmentario retiniano o RPE. La retina inicia la primera fase del procesamiento visual al transducir estímulos visuales en neuronas especializadas llamadas "fotorreceptores". Sus salidas sinápticas son procesadas por complicadas redes neurales de la retina y son luego transmitidas al cerebro. La retina ha desarrollado dos clases especializadas de fotorreceptores para que actúen bajo una gran variedad de condiciones lumínicas. Los "bastones" fotorreceptores transducen imágenes visuales bajo condiciones de poca luz y median en la visión acromática. Los "conos" fotorreceptores transducen

imágenes visuales en condiciones de luz tenue a intensa y median tanto en la visión de color como en la visión de elevada acuidad.

Cada fotorreceptor está compartimentado en dos regiones llamadas segmento "externo" y segmento "interno". El segmento interno es el cuerpo de células neuronales que contiene el núcleo celular. El segmento interno sobrevive toda la vida en ausencia de una enfermedad retiniana. El segmento externo es la región donde se concentran las moléculas pigmentarias visuales, sensibles a la luz, en un denso agrupamiento de estructuras membranosas apiladas. Parte del segmento externo se desprende y vuelve a crecer rutinariamente en un proceso diurno llamado renovación del segmento externo. Los segmentos externos desprendidos son ingeridos y metabolizados por células del RPE.

La "mácula" es la región central de la retina que contiene la fovea, donde las imágenes visuales son procesadas con elevado detalle espacial ("acuidad visual") por conos largos y delgados. La "degeneración macular" es una forma de neurodegeneración retiniana que ataca a la mácula y destruye la visión de alta acuidad en el centro del campo visual. La AMD comienza en una "forma seca" caracterizada por gránulos lisosómicos residuales llamados lipofuscina en células del RPE, y por depósitos extracelulares llamados "drusas". Las drusas contienen productos de desecho celular excretados por células del RPE. La "lipofuscina" y las drusas pueden ser clínicamente detectadas por oftalmólogos y cuantificadas utilizando técnicas de fluorescencia. Pueden ser los primeros signos clínicos de degeneración macular.

La lipofuscina contiene agregaciones de A2E. La lipofuscina se acumula en células del RPE y las envenena mediante múltiples mecanismos conocidos. Conforme se envenenan las células del RPE, decaen sus actividades bioquímicas y comienzan a degenerar los fotorreceptores. Las drusas extracelulares pueden poner además en riesgo a las células del RPE al interferir en su suministro de nutrientes vasculares. Las drusas también desencadenan procesos inflamatorios, lo que conduce a invasiones neovasculares coroideas de la mácula en uno de cada diez pacientes, paciente que progresa hasta la AMD de forma húmeda. Tanto la forma seca como la forma húmeda progresan hasta la ceguera.

"ERG" es un acrónimo para electrorretinograma, que es la medición del potencial de campo eléctrico emitido por neuronas retinianas durante su respuesta a un estímulo lumínico experimentalmente definido. El ERG es una medición no invasiva que puede ser llevada a cabo en sujetos vivos (humanos o animales) o en un ojo centralmente seccionado, en disolución, que ha sido extraído quirúrgicamente de un animal vivo.

Como aquí se utiliza, el término "RAL" significa retinaldehído. La expresión "trampa para RAL" significa un compuesto terapéutico que se une al RAL libre y evita por ello la condensación, por base de Schiff, del RAL con la fosfatidiletanolamina (PE) de la membrana. "RAL libre" se define como RAL que no está unido a una proteína del ciclo visual. Las expresiones "trans-RAL" y "todo-trans-RAL" se utilizan indistintamente y significan retinaldehído todo trans.

La A2E es un subproducto de reacción de una vía bioquímica compleja llamada "ciclo visual", que actúa colaboradamente tanto en células del RPE como en segmentos externos de fotorreceptor. El ciclo visual recicla un cromóforo aldehídico fotorreactivo denominado "retinaldehído", que procede de la vitamina A y es esencial para la visión. En términos simplificados, el ciclo visual tiene cuatro pasos principales: 1) convierte la vitamina A, en el RPE, en un cromóforo aldehídico con un tenso doble enlace fotorreactivo (11-*cis*-RAL); 2) transporta el 11-*cis*-RAL a la retina, donde se une a una proteína de fotorreceptor especializada llamada "opsina"; 3) la luz fotoisomeriza el 11-*cis*-RAL unido hasta *trans*-RAL, que inicia la liberación del RAL unido del sitio de unión a la opsina; 4) convierte el *trans*-RAL (un aldehído) en vitamina A (un alcohol) y transporta la vitamina A de vuelta al RPE, donde comienza de nuevo el ciclo. La vía se ilustra en la Figura 1, que muestra células del RPE arriba y segmentos externos (etiquetados "OS"; del inglés, *outer segments*) de fotorreceptor abajo.

El grupo aldehído del RAL ayuda a que se una la molécula a la opsina al formar un enlace químico reversible con una cadena lateral de aminoácido en el sitio de unión a la opsina. Aunque el grupo aldehído del RAL es esencial para que se ancle la molécula al sitio de unión a la opsina, es por otro lado peligroso a causa de su tendencia a formar bases de Schiff con otras aminos biológicas. En la Figura 2 se muestra la cascada de reacciones para la formación de A2E. Las tres primeras reacciones tienen lugar en segmentos externos de fotorreceptor y producen un producto intermedio llamado A2PE. Una vez formada, la A2PE se reparte en la fase lipídica y se acumula en las membranas de los segmentos externos de fotorreceptor. Cuando las células del RPE ingieren segmentos externos desechados, su A2PE acumulada es encaminada a sus lisosomas. La reacción final de la Figura 2 tiene lugar dentro de lisosomas del RPE y completa la formación de A2E.

Como se describió anteriormente, la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina pueden ser tratadas o prevenidas reduciendo la cantidad de A2E formada. Los compuestos útiles para hacer esto incluyen trampas para RAL. Las trampas para RAL reducen la cantidad de A2E formada, por ejemplo, al formar un enlace covalente con el RAL que ha escapado del secuestro. El RAL que ha reaccionado con un compuesto trampa para RAL no está por ello disponible para reaccionar con la fosfatidiletanolamina.

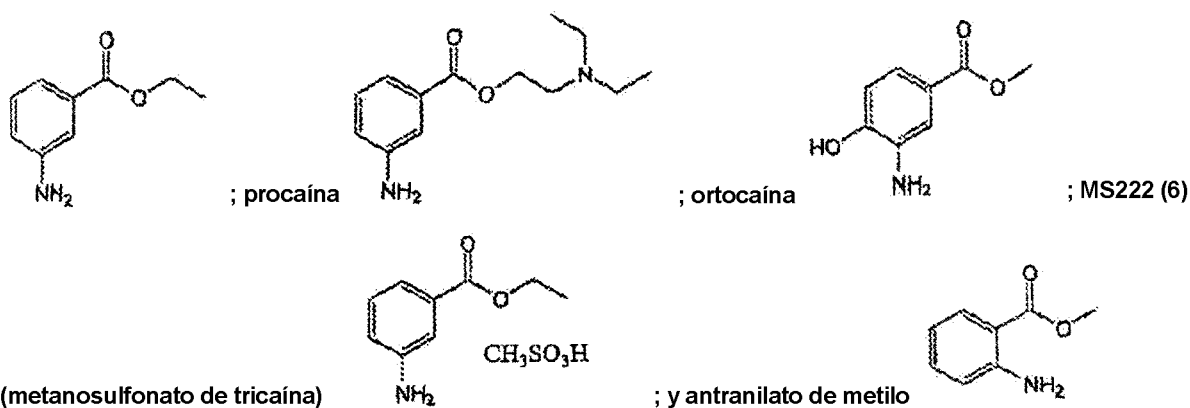
Sin pretender un respaldo teórico, se piensa que el tratamiento de un paciente que tiene AMD con un compuesto

trampa para RAL reducirá la velocidad de formación de A2E sin limitar la velocidad del ciclo visual, evitando por ello el déficit visual de ceguera nocturna. Por contraste, se piensa que los agentes terapéuticos para tratamiento de la AMD que reducen la síntesis de A2E limitan la velocidad del ciclo visual por inhibición competitiva de sitios ligantes de proteínas del ciclo visual a retinoides, por lo que una reducción de la velocidad de recambio del ciclo visual causa una reducción en la velocidad de formación de A2E. Con el presente invento se reduce la acumulación de A2E sin una inhibición competitiva de sitios ligantes de proteínas del ciclo visual a retinoides, de la que se sabe que causa ceguera nocturna.

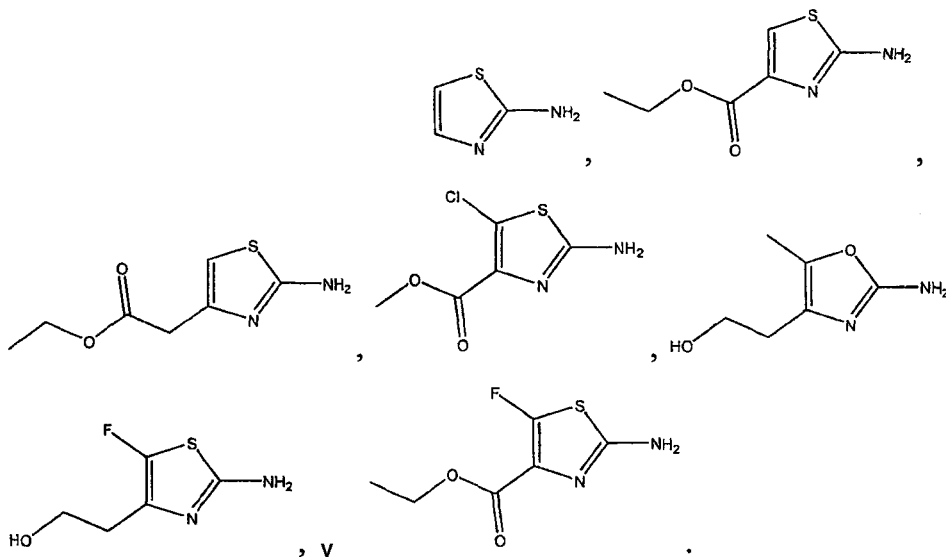
En ciertos casos, una trampa para RAL es un compuesto conocido por formar un aducto reversible de base de Schiff con RAL (Figura 3).

- 10 Las trampas para RAL aquí descritas pero no reivindicadas incluyen aminas cíclicas así como aminas cíclicas y heterocíclicas de 5 y 6 miembros que pueden tener uno o más pares de dobles enlaces conjugados. En un ejemplo, las aminas cíclicas son aromáticas.

Dichos compuestos, que no son parte del presente invento, son, por ejemplo, aminas aromáticas tales como benzo-caína:



Los compuestos heterocíclicos incluyen

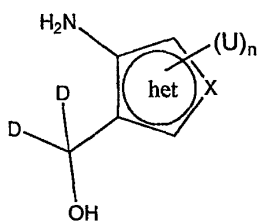


Los testigos útiles para examinar la eficacia de trampas para RAL son la lidocaína, un anestésico local que no forma una base de Schiff, actuando así como un testigo negativo; y la oscuridad, que lentifica o detiene el ciclo visual, como un testigo positivo.

Opcionalmente, un compuesto trampa para RAL reacciona con RAL libre siguiendo un patrón de dos pasos, para formar un aducto estabilizado. Por ejemplo, el RAL y una amina primaria de un compuesto trampa para RAL se condensan para formar un aducto de base de Schiff, y una reacción de ciclación interna forma un anillo no cargado que contiene el nitrógeno amínico. Esta formación de anillo sirve para estabilizar el aducto de RAL al hacer que la

disociación sea más energéticamente desfavorable. Esto evita que el RAL libre (es decir, el RAL no unido a opsinas ni a otras proteínas del ciclo visual) esté disponible para formar productos de condensación de base de Schiff con fosfatidiletanolamina y, por lo tanto, evita la formación de A2E. Además una vez que se cierra el anillo, se evita que el nitrógeno amínico, ahora parte del anillo, se condense con una segunda molécula de RAL. Se cree que la reacción de la trampa para RAL con una segunda molécula de RAL es desfavorable ya que dicha reacción daría lugar a la formación de un aducto que tendría una estructura similar a la de A2E, teniendo grupos RAL dobles, con colas cortadas que podrían causar problemas de empaquetamiento lipídico en las membranas biológicas y, por lo tanto, detergencia de membranas. Además, una reacción del nitrógeno amínico con un segundo RAL haría que el nitrógeno se cargase, lo que podría causar una actividad desfavorable, incluyendo toxicidad, tal como el envenenamiento de la bomba de protones lisosómica en células del RPE.

Los compuestos útiles como trampas para RAL (pero aquí no reivindicados) incluyen aquellos de acuerdo con la fórmula IV:

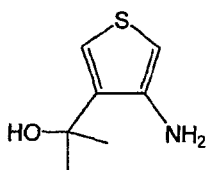


IV, en que X es O, N, N(H) o S, het es un heterociclo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, n es 0, 1, 2 ó 3, y cada D es un grupo alquilo inferior no ramificado. Los D pueden ser iguales o diferentes.

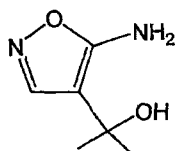
U es un sustituyente seleccionado entre un átomo de halógeno; ciano; alquilo inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino, arilo y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; alquiltio inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino y arilo; alquilsulfonilo inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino y arilo; hidroxilo; alcoilo inferior; formilo; alquilcarbonilo inferior; arilcarbonilo; carboxilo; alcoxicarbonilo inferior; carbamoilo; N-alquil inferior-carbamoilo; N,N-dialquil inferior-aminocarbonilo; amino; N-alquil inferior-amino; N,N-dialquil inferior-amino; formilamino; alquilcarbonilamino inferior; aminosulfonilamino; (N-alquil inferior-amino)sulfonilamino; (N,N-dialquil inferior-amino)sulfonilamino; arilo, opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, arilo y amino; y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Opcionalmente, cada D es metilo.

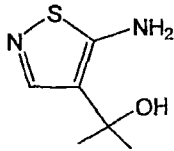
Opcionalmente, el(los) sustituyente(s) anular(es) (U) es(son) escogido(s) para que el pK_a del NH_2 del primer anillo sea aproximadamente 3,5. Los ejemplos incluyen los sistemas anulares siguientes, con el pK_a entre paréntesis:



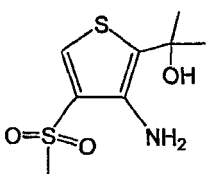
Tiofeno (4,11)



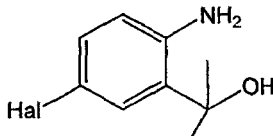
Oxazol (-0,76)



Tiazol (0,28)



4-metanosulfonil-tiofeno (2,26)



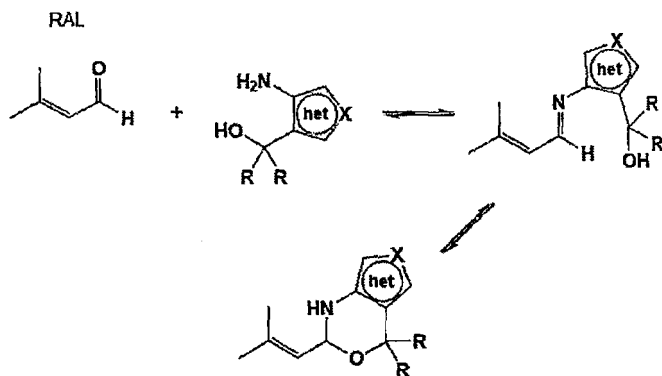
alcohol 4-bromobencílico (3,82)

alcohol 4-clorobencílico (3,96)

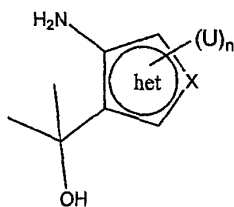
alcohol 4-fluorobencílico (4,28)

Opcionalmente, tales compuestos reaccionan con RAL de acuerdo con el mecanismo representado en el Esquema 1:

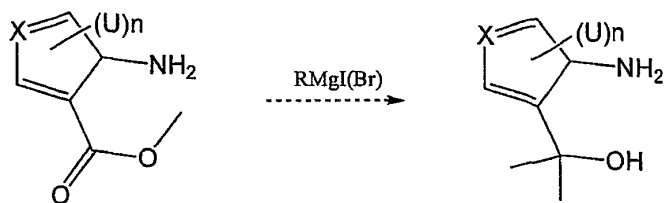
Esquema 1



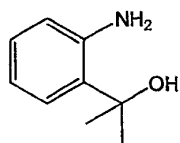
5 Los compuestos de fórmula IV



IV, que aquí se describen pero no reivindican, pueden ser sintetizados a partir del éster correspondiente:



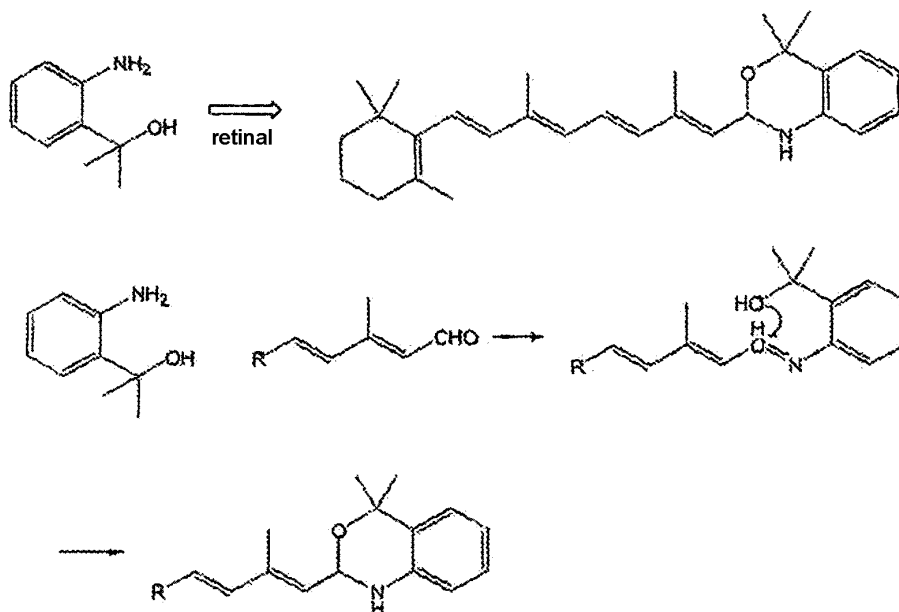
En el Esquema 2 se presenta una descripción de la reacción entre el compuesto



10

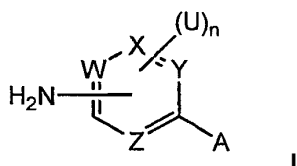
y RAL:

Esquema 2

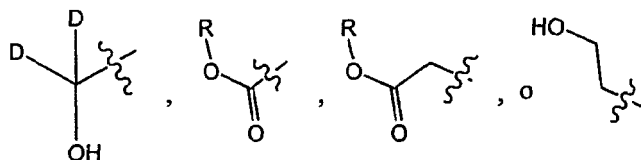


Los compuestos descritos incluyen trampas para RAL que tienen un anillo de 5 o 6 miembros. Por ejemplo, los compuestos conservan las propiedades de absorción del 11-*cis*-RAL cuando los dos compuestos forman un aducto de base de Schiff, es decir, que la formación del aducto no aumentará el coeficiente de extinción por encima del correspondiente al 11-*cis*-RAL libre ni desplazará su absorberancia máxima a una longitud de onda mayor. Sin respaldo teórico, se cree que esta conservación de las propiedades de absorción minimizará los efectos secundarios que el tratamiento pueda tener sobre la visión al proteger al 11-*cis*-RAL de la fotoisomerización en el estado de aducto, conservando por ello su actividad cromófora; posteriormente se disocia del aducto y vuelve a entrar en el ciclo visual, donde estará disponible para unirse a opsinina en su estado fotoactivo.

Además, la trampa para RAL aquí descrita pero no reivindicada es un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula general I:



en que cada uno de W, X, Y y Z es independientemente N, O, S, CU o CH, por lo que al menos uno de W, X, Y y Z es N; n es 0, 1, 2, 3 ó 4, A es



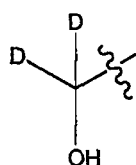
D es alquilo inferior no ramificado, y R es alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena lineal, sustituido o no sustituido, o alquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena ramificada, sustituido o no sustituido. Los D pueden ser iguales o diferentes.

Los sustituyentes de la cadena alquílica de R incluyen un átomo de halógeno; alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, carbamoilo, amino, formilamino, alquilcarbonilamino inferior, aminosulfonilamino o alquiltio inferior; alquilcarbonilo inferior en que la porción alquílica del alquilcarbonilo inferior está opcionalmente sustituida con un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, carbamoilo, amino, formilamino, alquilcarbonilamino inferior, aminosulfonilamino o alquiltio inferior; carbamoilo; o alquiltio inferior en que la porción alquílica del alquiltio inferior está opcionalmente sustituida con un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, carbamoilo, amino, formilamino, alquilcarbonilamino inferior, aminosulfonilamino o alquiltio inferior.

- U es un sustituyente seleccionado de entre un átomo de halógeno; ciano; alquilo inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino, arilo y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; alquiltio inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino y arilo; alquilsulfonilo inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino y arilo; hidroxilo; alcoxilo inferior; formilo; alquilcarbonilo inferior; arilcarbonilo; carboxilo; alcoxi-carbonilo inferior; carbamoilo; N-alquil inferior-carbamoilo; N,N-dialquil inferior-aminocarbonilo; amino; N-alquil inferior-amino; N,N-dialquil inferior-amino; formilamino; alquilcarbonilamino inferior; aminosulfonilamino; (N-alquil inferior-amino)sulfonilamino; (N,N-dialquil inferior-amino)sulfonilamino; arilo, opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, arilo y amino; y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En un ejemplo, U es arilo, por ejemplo, benceno.

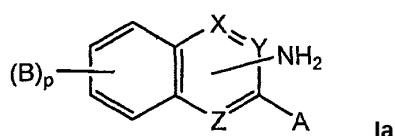
- En ciertos compuestos, A es



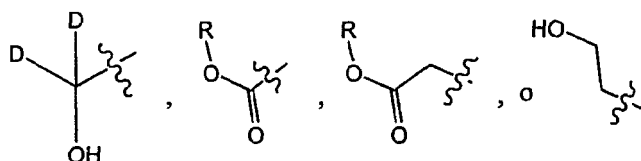
y D es metilo.

En ciertos compuestos U es un benceno sustituido con halo.

- En otros compuestos, que aquí se describen pero que, en general, no son parte del presente invento, dos sustituyentes U de átomos de carbono adyacentes están unidos para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros. Dichos anillos están opcionalmente sustituidos con grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, arilo y amino. En ciertos compuestos, dos sustituyentes U adyacentes pueden formar un benceno. Por ejemplo, dichos compuestos fusionados tienen la estructura Ia:



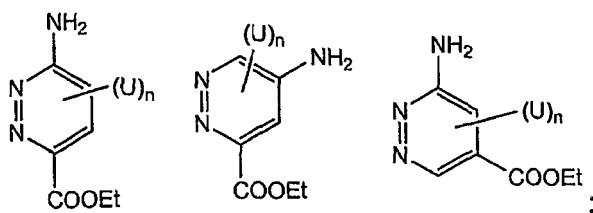
- en que cada uno de X, Y y Z es independientemente N, O, S o CH, o está ausente, de modo que al menos uno de X, Y y Z es N; p es 0, 1, 2 ó 3; B es un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, arilo o amino; A es



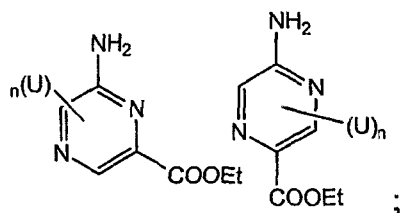
D es alquilo inferior no ramificado; y R es alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena lineal, sustituido o no sustituido, o alquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena ramificada, sustituido o no sustituido.

- Los ejemplos de compuestos de fórmula I incluyen compuestos de piridina, piridazina, pirazina y pirimidina.

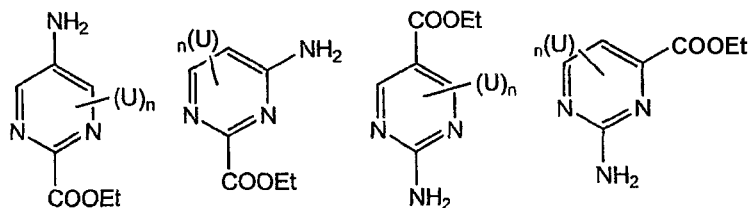
Los compuestos de piridazina incluyen:



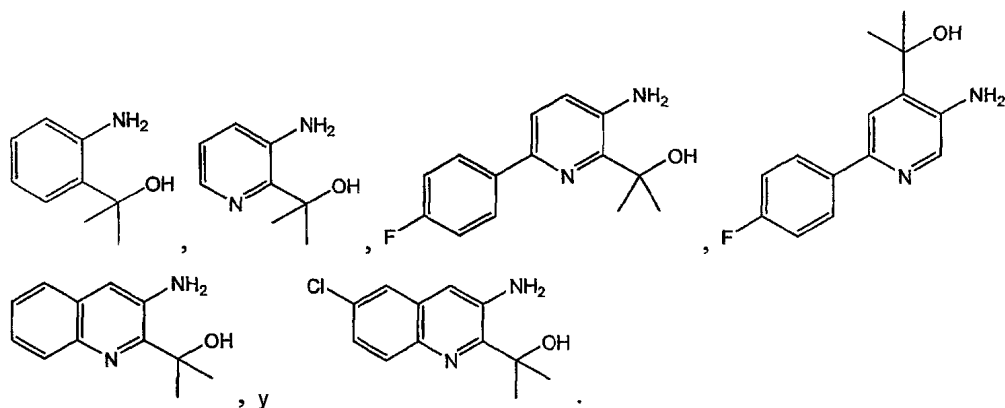
Los compuestos de pirazina incluyen:



Los compuestos de pirimidina incluyen:

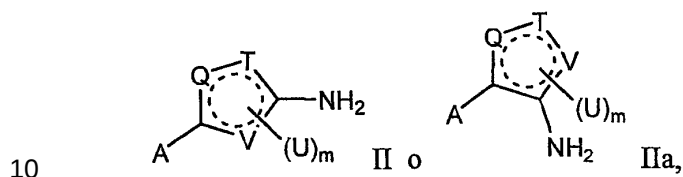


5 Los compuestos de fórmula I o Ia incluyen:

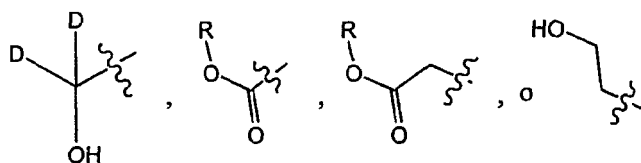


compuestos proporcionados por el invento.

Una trampa para RAL adicional aquí descrita pero no reivindicada es un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula general II o IIa:



en que cada uno de Q, T y V es independientemente N, NH, S, O, CU o CH, de modo que al menos uno de Q, T y V no es CU ni CH; el anillo discontinuo representa dos dobles enlaces dentro del anillo, que cumplen con los requisitos de valencia de los átomos y heteroátomos presentes en el anillo, M es 0, 1 ó 2, y A es



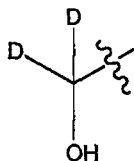
15 en que D es alquilo inferior no ramificado y R es alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena lineal, sustituido o no sustituido, o alquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena ramificada, sustituido o no sustituido. Por ejemplo, R es alquilo C2 (etilo).

Los sustituyentes de la cadena alquílica incluyen un átomo de halógeno; alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, carbamoilo, amino, formilamino, alquilcarbonilamino inferior, aminosulfonilamino o alquiltio inferior; alquilcarbonilo inferior en que la porción alquílica del alquilcarbonilo inferior está opcionalmente sustituida con un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, carbamoilo, amino, formilamino, alquilcarbonilamino inferior, aminosulfonilamino o alquiltio inferior; carbamoilo; o alquiltio inferior en que la porción alquílica del alquiltio inferior está opcionalmente sustituida con un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, carbamoilo, amino, formilamino, alquilcarbonilamino inferior, aminosulfonilamino o alquiltio inferior.

U es un sustituyente seleccionado de entre un átomo de halógeno; ciano; alquilo inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino, arilo y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; alquiltio inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino y arilo; alquilsulfonilo inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino y arilo; hidroxilo; alcoxilo inferior; formilo; alquilcarbonilo inferior; arilcarbonilo; carboxilo; alcoxicarbonilo inferior; carbamoilo; N-alquil inferior-carbamoilo; N,N-dialquil inferior-aminocarbonilo; amino; N-alquil inferior-amino; N,N-dialquil inferior-amino; formilamino; alquilcarbonilamino inferior; aminosulfonilamino; (N-alquil inferior-amino)sulfonilamino; (N,N-dialquil inferior-amino)sulfonilamino; arilo, opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, arilo y amino; y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, U es, por ejemplo, alquilo; por ejemplo, U es metilo, etilo o propilo. En una realización, U es un halógeno; por ejemplo, U es cloro, fluoro o bromo. En ciertos compuestos, dos sustituyentes U de átomos de carbono adyacentes están unidos para formar un anillo fusionado de 5 o 6 miembros. Dichos anillos están opcionalmente sustituidos con grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, arilo y amino.

En un ejemplo, U es arilo, por ejemplo, benceno.

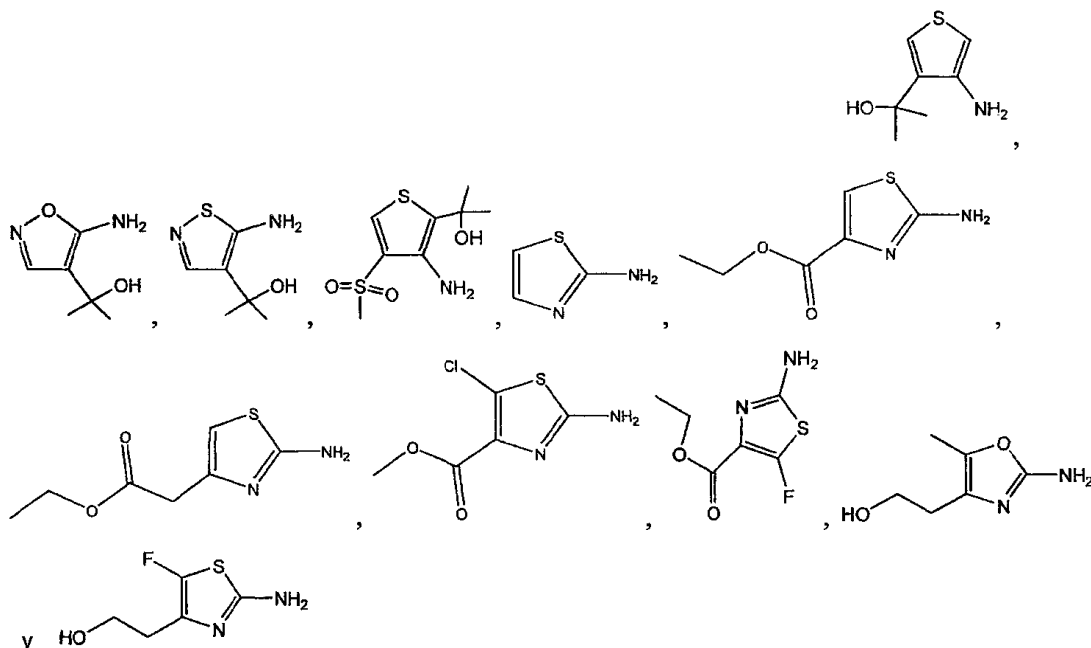
En ciertos compuestos, A es



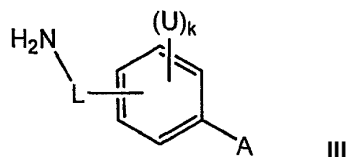
y D es metilo.

En ciertos compuestos, U es un benceno sustituido con halo.

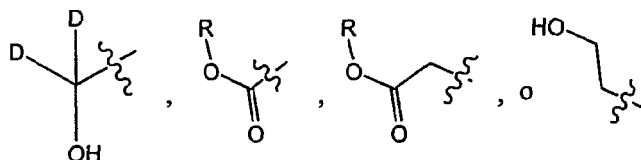
Los ejemplos (que no son parte del presente invento) incluyen compuestos de furano y tiofeno, tales como



Una trampa para RAL adicional aquí descrita pero no reivindicada es un compuesto que tiene la estructura representada por la fórmula general III:



en que L es un enlace sencillo o CH₂; k es 0, 1, 2, 3 ó 4; A es



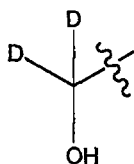
5

en que D es alquilo inferior no ramificado, R es alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena lineal, sustituido o no sustituido, o alquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena ramificada, sustituido o no sustituido, y k es 0, 1, 2, 3 ó 4.

Los sustituyentes de la cadena alquílica incluyen un átomo de halógeno; alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, carbamoilo, amino, formilamino, alquilcarbonilamino inferior, aminosulfonilamino o alquiltio inferior; alquilcarbonilo inferior en que la porción alquílica del alquilcarbonilo inferior está opcionalmente sustituida con un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, carbamoilo, amino, formilamino, alquilcarbonilamino inferior, aminosulfonilamino o alquiltio inferior; carbamoilo; o alquiltio inferior en que la porción alquílica del alquiltio inferior está opcionalmente sustituida con un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, carbamoilo, amino, formilamino, alquilcarbonilamino inferior, aminosulfonilamino o alquiltio inferior.

U es un sustituyente seleccionado de entre un átomo de halógeno; ciano; alquilo inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino, arilo y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre; alquiltio inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino y arilo; alquilsulfonilo inferior en que uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo están opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino y arilo; hidroxilo; alcoxilo inferior; formilo; alquilcarbonilo inferior; arilcarbonilo; carboxilo; alcoxicarbonilo inferior; carbamoilo; N-alquil inferior-carbamoilo; N,N-dialquil inferior-aminocarbonilo; amino; N-alquil inferior-amino; N,N-dialquil inferior-amino; formilamino; alquilcarbonilamino inferior; aminosulfonilamino; (N-alquil inferior-amino)sulfonilamino; (N,N-dialquil inferior-amino)sulfonilamino; arilo, opcionalmente sustituido con grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, arilo y amino; y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos incluyen hidroxilaminas y compuestos de alquilamina.

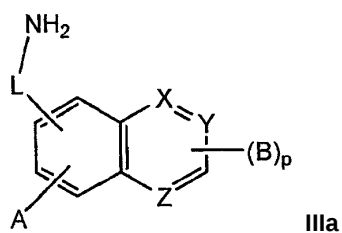
En ciertos compuestos, A es



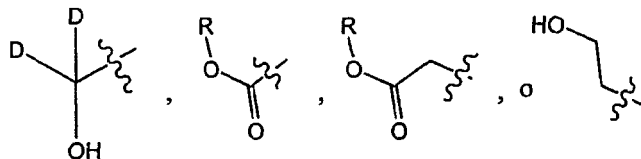
y D es metilo.

En ciertos compuestos, U es un benceno sustituido con halo.

En otros compuestos, dos sustituyentes U de átomos de carbono adyacentes están unidos para formar un anillo fusionado de 5 ó 6 miembros. Dichos anillos están opcionalmente sustituidos con grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, arilo y amino. Por ejemplo, dichos compuestos fusionados tienen la estructura IIIa:



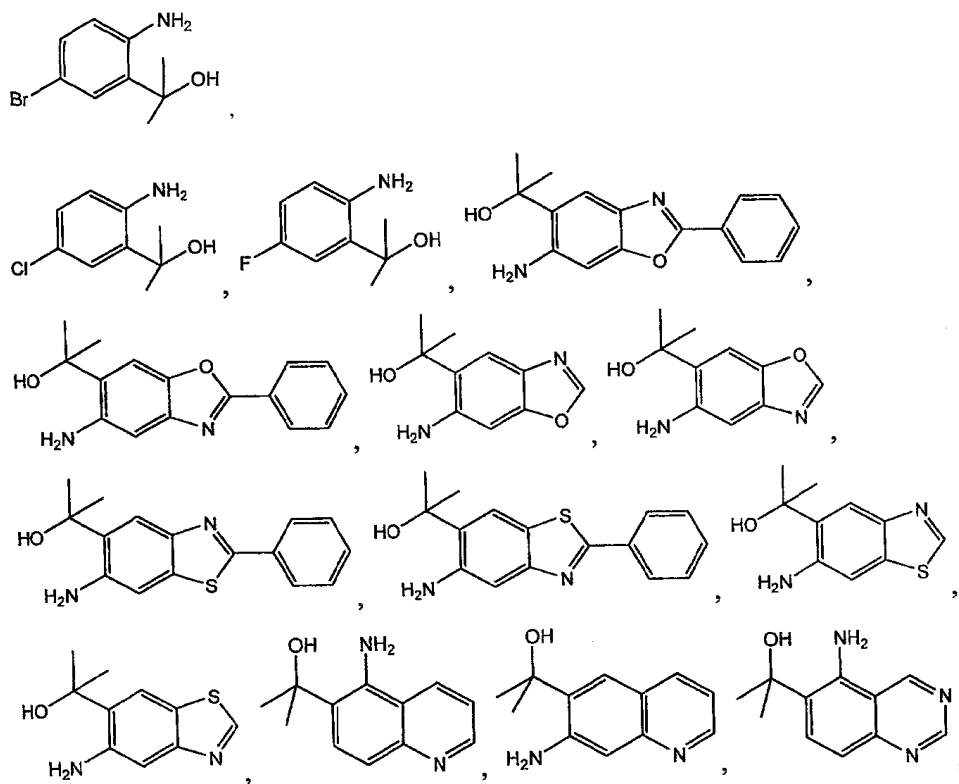
en que cada uno de X, Y y Z es independientemente N, O, S, CH o CB, o está ausente, de modo que al menos uno de X, Y y Z es N; p es 0, 1, 2 ó 3, B es un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamilo, arilo o amino, A es



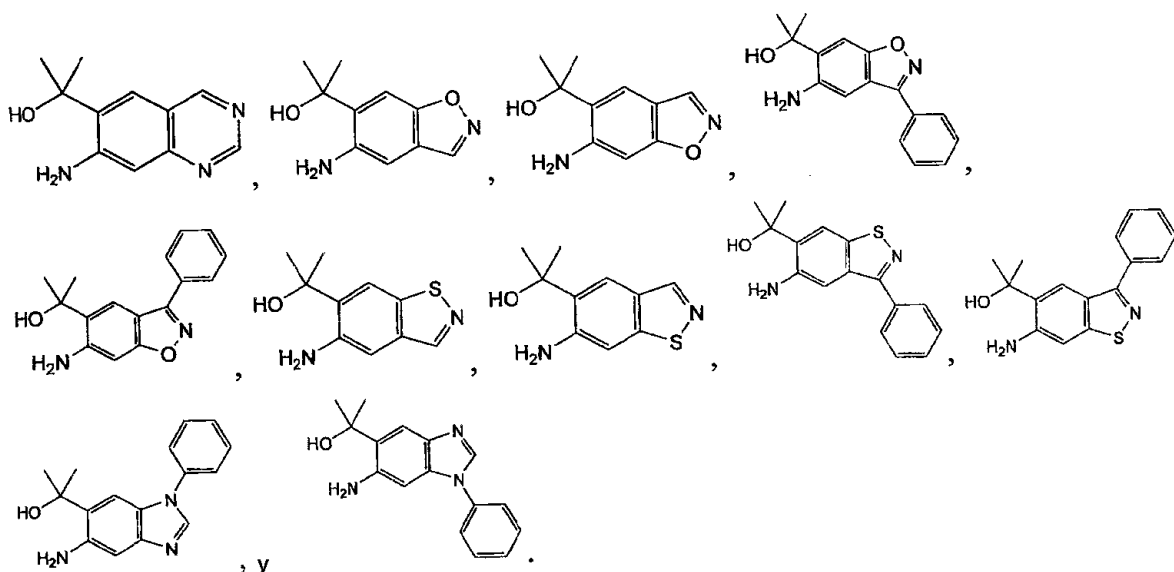
- 5 D es alquilo inferior no ramificado, R es alquilo C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena lineal, sustituido o no sustituido, o alquilo C3, C4, C5, C6, C7 o C8 de cadena ramificada, sustituido o no sustituido, y L es un enlace sencillo o CH₂.

- 10 En algunos compuestos, que no son parte del presente invento, dos sustituyentes U adyacentes forman un heterociclo fusionado de 6 miembros, por ejemplo, un anillo de piridina. En otros compuestos, que no son parte del presente invento, dos sustituyentes U adyacentes forman un heterociclo fusionado de 5 miembros. Por ejemplo, dos sustituyentes U adyacentes forman un anillo de tiazol. En otras realizaciones, dos sustituyentes U adyacentes forman un anillo de oxazol. En otras realizaciones, dos sustituyentes U adyacentes forman un anillo de imidazol.

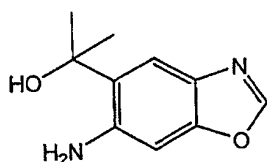
Los ejemplos de compuestos de fórmula III o IIIa (que no son parte del presente invento) incluyen:



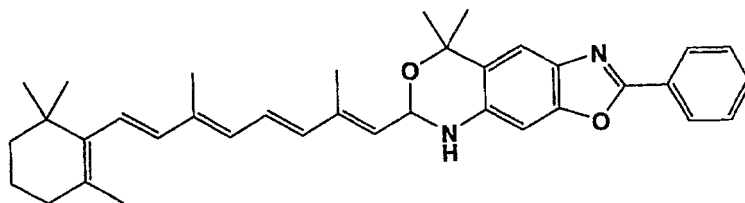
15



La reacción del compuesto



con RAL produce el siguiente producto de conjugación:



5

También se describen sales por adición y complejos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las fórmulas anteriormente presentadas. En los casos en que los compuestos pueden tener uno o más centros quirales, los compuestos aquí contemplados, a menos que se especifique, pueden ser un único estereoisómero o mezclas racémicas de estereoisómeros. Se incluyen además profármacos, compuestos análogos y derivados de los mismos.

10 Métodos

Como se discutió anteriormente, el invento proporciona el compuesto de la Reivindicación 1 sólo para uso en el tratamiento o la prevención de la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofusina. Se pueden tratar similarmente otras enfermedades, trastornos o estados caracterizados por la acumulación de A2E.

- 15 Los individuos que se van a tratar pertenecen a tres grupos: (1) aquellos a quienes se ha diagnosticado clínicamente degeneración macular u otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofusina basándose en déficits visuales (incluyendo, pero sin limitarse a, adaptación a la oscuridad, sensibilidad al contraste y acuidad), según se determinan mediante un examen visual y/o electroretinografía, y/o la salud retiniana, según viene indicada por un examen fundoscópico de tejido retiniano y del RPE en cuanto a acumulaciones de drusas, atrofia tisular y/o fluorescencia de lipofusina; (2) aquellos que son presintomáticos en cuanto a una enfermedad degenerativa macular pero de quienes se cree que presentan riesgo de padecer ésta basándose en resultados anormales en cualquiera de las mismas medidas o en todas; y (3) aquellos que son presintomáticos pero de quienes se cree que presentan riesgo basándose genéticamente en una historia familiar de enfermedad degenerativa macular y/o unos resultados de genotipaje que muestran uno o más alelos o polimorfismos asociados con la enfermedad. Las composiciones se administran tópicamente o sistémicamente una o más veces al mes, la semana o el día. Las dosificaciones pueden ser seleccionadas para evitar efectos secundarios, si los hubiera, sobre el rendimiento visual en adaptación a la oscuridad. El tratamiento se continúa durante un periodo de al menos uno, tres, seis, doce o más meses. Los pacientes pueden ser examinados a intervalos de uno, tres, seis, doce o más meses para

evaluar la seguridad y la eficacia. La eficacia se mide mediante un examen del rendimiento visual y la salud retiniana, como se describió anteriormente.

En un aspecto del tratamiento o la prevención, a un sujeto se le diagnostica que presenta síntomas de degeneración macular antes de la administración del compuesto del invento. En otro aspecto del tratamiento o la prevención, se puede identificar a un sujeto que presenta riesgo de desarrollar degeneración macular (los factores de riesgo incluyen una historia de hábito de fumar, la edad, el sexo y la historia familiar) antes de la administración del compuesto del invento. En otro aspecto del tratamiento o la prevención, un sujeto puede tener AMD seca en ambos ojos antes de la administración del compuesto del invento. En otro aspecto del tratamiento o la prevención, un sujeto puede tener AMD húmeda en un ojo pero AMD seca en el otro antes de la administración del compuesto del invento. En aún otro aspecto del tratamiento o la prevención, a un sujeto se le puede diagnosticar que tiene la enfermedad de Stargardt antes de la administración del compuesto del invento. En otro aspecto del tratamiento o la prevención, a un sujeto se le diagnostica que presenta síntomas de otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofusina, antes de la administración del compuesto del invento. En otro aspecto del tratamiento o la prevención, se puede identificar a un sujeto que presenta riesgo de desarrollar otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofusina, antes de la administración del compuesto del invento. En otro aspecto del tratamiento o la prevención, un compuesto es para administración profiláctica. En otro aspecto del tratamiento o la prevención, a un sujeto se le ha diagnosticado que tiene la enfermedad antes de que sea evidente un daño retiniano. Por ejemplo, se halla que un sujeto porta una mutación génica para ABCA4 y se le diagnostica que presenta riesgo de desarrollar la enfermedad de Stargardt antes de que se manifieste cualquier signo oftalmológico, o se halla que un sujeto presenta cambios maculares precoces indicativos de degeneración macular antes de que el sujeto sea consciente de cualquier efecto sobre la visión. En otro aspecto del tratamiento o la prevención, un sujeto humano puede saber que necesita tratamiento o prevención de la degeneración macular.

En ciertos aspectos del tratamiento o la prevención, se puede controlar a un sujeto en cuanto al grado de degeneración macular. Un sujeto puede ser controlado de diversas maneras, tal como mediante examen de los ojos, examen de los ojos dilatados, examen fundoscópico, prueba de agudeza visual y/o biopsia. El control puede ser llevado a cabo en diversos momentos. Por ejemplo, se puede controlar a un sujeto después de que se haya administrado un compuesto. El control puede tener lugar, por ejemplo, un día, una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, un año, dos años, cinco años o en cualquier otro momento después de la primera administración de un compuesto. Un sujeto puede ser repetidamente controlado. En ciertos aspectos, la dosis de un compuesto puede ser alterada en respuesta al control.

Opcionalmente, los usos descritos del compuesto en el tratamiento o la prevención pueden ser combinados con otros tratamientos y prevenciones de la degeneración macular u otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofusina, tal como terapia fotodinámica. Por ejemplo, un paciente puede ser tratado con más de una terapia para una o más enfermedades o trastornos. Por ejemplo, un paciente puede tener un ojo afectado con AMD de forma seca, que es tratada con un compuesto del invento, y el otro ojo afectado con AMD de forma húmeda, que es tratada con, por ejemplo, terapia fotodinámica.

Opcionalmente, el compuesto del invento para tratar la degeneración macular u otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofusina puede ser para administración crónica. El compuesto puede ser para administración diaria, más de una vez al día, dos veces a la semana, tres veces a la semana, semanal, bisemanal, mensual, bimensual, semestral, anual y/o bianual.

Los agentes terapéuticos pueden ser para administración por una gran variedad de vías, como se describió anteriormente. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser administrado oralmente en forma de una tableta, una cápsula, un líquido, una pasta y/o un polvo. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser administrado localmente, como por inyección intraocular. Alternativamente, el compuesto puede ser administrado sistémicamente en una forma encerrada, enmascarada o, en cualquier caso inactiva, y ser activado en el ojo (tal como por terapia fotodinámica). Alternativamente, el compuesto puede ser administrado en forma de depósito, por lo que se proporciona una liberación ininterrumpida del compuesto a lo largo de un periodo de tiempo, tal como horas, días, semanas y/o meses. Preferiblemente, el compuesto se administra tópicamente como una formulación para gotas oculares. Los intervalos de dosis típicos incluyen de 0,5 a 5 mg/100 g para formulaciones orales, y disoluciones del 0,5% al 5% para formulaciones de gotas oculares.

El compuesto del invento se proporciona en composiciones terapéuticas. El compuesto está presente en una cantidad que es terapéuticamente eficaz, la cual varía ampliamente dependiendo en gran medida del compuesto concreto que se utiliza. La preparación de composiciones farmacéuticas o farmacológicas será conocida por quienes tienen experiencia en la técnica a la luz de la presente descripción. Típicamente, dichas composiciones pueden prepararse como productos inyectables, sean disoluciones líquidas o sean suspensiones líquidas; como formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección; como tabletas u otros sólidos para administración oral; como cápsulas de liberación temporal; o en cualquier otra forma actualmente usada, incluyendo gotas oculares, cremas, lociones, ungüentos, productos inhalables y similares. Las composiciones pueden ser también distribuidas a través de un microdispositivo, una micropartícula o una esponja.

Tras la formulación, los agentes terapéuticos se administrarán de un modo compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea farmacológicamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una diversidad de formas de dosificación, tales como el tipo de disoluciones inyectables anteriormente descrito, pero también se pueden emplear cápsulas para liberación del fármaco, y similares.

- 5 En este contexto, la cantidad de ingrediente activo y el volumen de la composición que se va a administrar dependen del animal huésped que se va a tratar. Las cantidades exactas de compuesto activo requeridas para la administración dependen del juicio del facultativo y son peculiares para cada individuo.

- Se utiliza típicamente el volumen mínimo de composición requerido para que se dispersen los compuestos activos. Los regímenes de administración adecuados son también variables, pero se tipificarían administrando inicialmente el compuesto y controlando los resultados y proporcionando luego más dosis controladas a otros intervalos. La cantidad de compuesto incorporada a la composición también depende del perfil de liberación deseado, la concentración de compuesto requerida para un efecto biológico y el periodo de tiempo que ha de ser liberada la sustancia biológicamente activa para el tratamiento. En ciertas realizaciones, la sustancia biológicamente activa puede ser combinada con una matriz de polímero en diferentes niveles de carga, en una realización a temperatura ambiental y sin necesidad de un disolvente orgánico. En otras realizaciones, las composiciones pueden ser formuladas como microesferas. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser formulado para liberación ininterrumpida.

- Para administración oral en forma de una tableta o cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina), se puede combinar el componente farmacológico activo con un vehículo oral, atóxico, farmacéuticamente aceptable e inerte, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando sea deseado o necesario, también se pueden incorporar agentes aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados a la mezcla. Dichos agentes aglutinantes incluyen almidón, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona, azúcares naturales tales como glucosa y beta-lactosa, agentes edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, goma tragacanto y alginato sódico, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato magnésico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol y similares. Los agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes, y similares. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicocola.

- 30 Las composiciones inyectables son preferiblemente disoluciones o suspensiones acuosas isotónicas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener agentes adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsivos, agentes activadores de la disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezclamiento, granulación y revestimiento convencionales, respectivamente, y contienen de aproximadamente 0,1 a 75%, preferiblemente de aproximadamente 1 a 50%, de ingrediente activo.

El compuesto del invento puede ser también administrado en formas de dosificación orales tales como tabletas o cápsulas para liberación a lo largo del tiempo y liberación ininterrumpida, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones.

- 40 El compuesto del invento puede ser también administrado tópicamente, tal como directamente al ojo, por ejemplo, en forma de gotas oculares o ungüento oftálmico. Las gotas oculares comprenden típicamente una cantidad eficaz de al menos un compuesto del invento, y un vehículo capaz de ser aplicado al ojo de forma segura. Por ejemplo, las gotas oculares están en forma de una disolución isotónica, y se ajusta el pH de la disolución para que no haya irritación del ojo. En muchos casos, la barrera epitelial interfiere en la penetración de moléculas en el ojo. Por ello, la mayoría de los fármacos oftálmicos actualmente utilizados son complementados con cierta forma de agente potenciador de la penetración. Estos agentes potenciadores de la penetración actúan relajando las apretadas junturas de las células epiteliales más superiores [Burstein, 1985, Trans. Ophthalmol. Soc. U K 104 (Punto 4): 402-9; Ashton et al., 1991, J. Pharmacol. Exp. Ther. 259 (2): 719-24; Green et al., 1971, Am. J. Ophthalmol. 72 (5): 897-905]. El agente potenciador de la penetración más comúnmente utilizado es el cloruro de benzalconio [Tang et al., 1994, J. Pharm. Sci. 83 (1): 85-90; Burstein et al., 1980, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 19 (3): 308-13], que también actúa como conservante frente a la contaminación microbiana. Se añade típicamente en una concentración final de 0,01-0,05%.

Métodos de exploración

- 55 Los compuestos adecuados (que no son parte del invento) pueden ser identificados mediante una diversidad de métodos de exploración (que tampoco son parte del invento). Por ejemplo, se puede administrar un compuesto candidato a un sujeto que tiene, o presenta riesgo de desarrollar, degeneración macular u otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofusina, y se puede medir la acumulación de un compuesto retinotóxico, tal como A2E. Un fármaco que diera lugar a una acumulación reducida de un compuesto retinotóxico en comparación con un testigo (ausencia del fármaco) sería así identificado como un fármaco

adecuado.

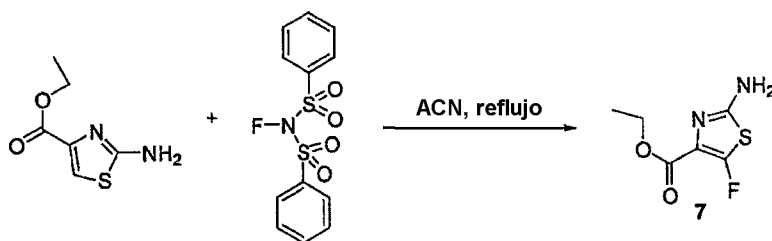
Alternativamente, se pueden analizar RAL y tejido del RPE en cuanto a la presencia de A2E y/o sus precursores.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos

- 5 El compuesto del invento y los demás compuestos aquí descritos pero no reivindicados pueden ser sintetizados mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. Por ejemplo, en el Esquema 3 siguiente se describe un método detallado para la síntesis del compuesto 7.

Esquema 3



- 10 Se calentó a la temperatura de reflujo, durante 18 horas, una mezcla de acetonitrilo (60 ml) y 2-amino-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,54 g, 3 milimoles) y N-fluorobencenosulfonimida (3,3 g, 9 milimoles). El color cambió de amarillo a rojizo. La mezcla de reacción fue concentrada y purificada usando métodos cromatográficos: cromatografía en columna (metanol al 2-5%-cloroformo), TLC preparativa (metanol al 2%-cloroformo), HPLC preparativa [columna: Phenomenex Luna Phenyl-hexyl (150 x 4,6 mm de diámetro interno; relleno de 3 μ m), λ_1 = 215 nm, caudal: 0,8
- 15 ml/min, volumen de inyección: 5 ml, tiempo de ensayo: 31 minutos, gradiente de la fase móvil: A: TFA al 0,1% (volumen/volumen) en agua; B: TFA al 0,1% (volumen/volumen) en MeCN], y TLC preparativa (MeOH al 10%-cloroformo) para obtener un sólido marrón (380 mg). LCMS, m/z: 145, 173, 191, 381 y 399. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 1,3 ppm (m, 3H, Me) y 4,8 ppm (m, 2H, CH_2).

Ejemplo 2: Confirmación de bases de Schiff *in vitro*

- 20 Se usó espectroscopía UV/visible para controlar la condensación, hasta base de Schiff, de RAL con la amina primaria de un compuesto del invento. Se llevó a cabo el análisis *in vitro* del producto de condensación, hasta base de Schiff, de RAL con los compuestos descritos 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y los resultados se muestran en la Tabla 1.

- En el análisis de la fase de disolución, se mide el valor de λ_{max} tanto del compuesto libre como del producto de condensación de RAL hasta base de Schiff (RAL-SBC), junto con el valor de tau del RAL-SBC. Como aquí se utiliza,
- 25 "RAL-SBC" significa el producto de condensación de RAL hasta base de Schiff y un RAL-compuesto. El análisis de la fase de disolución se lleva a cabo usando una mezcla 100:1 de compuesto y RAL, usando protocolos conocidos en la técnica. Se examinaron diversos sistemas disolventes, incluyendo disolvente acuoso, etanol, octanol y cloroformo:metanol (en diversas relaciones, por ejemplo, 2:1). Se miden las cinéticas de disolución y se encuentra que son muy dependientes de las condiciones del disolvente. En las Figuras 4a y 4b se muestran los resultados de la
- 30 condensación, hasta base de Schiff, del compuesto 6 y RAL (100:1) en cloroformo:metanol (2:1).

El análisis de la fase sólida de la condensación hasta base de Schiff se lleva también a cabo utilizando una mezcla 1:1 de compuesto y RAL. El análisis de la fase sólida se lleva a cabo usando protocolos conocidos en la técnica. La mezcla se seca bajo nitrógeno, y la reacción de condensación transcurre hasta compleción.

- El análisis de la fase lipídica se lleva a cabo usando protocolos conocidos en la técnica, y se miden λ_{max} , tau (RAL-SBC frente a APE/A2PE) e inhibición competitiva. Las condiciones de los liposomas son próximas a las condiciones *in situ*.
- 35

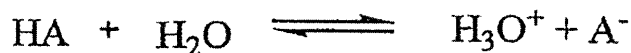
Ejemplo 3: Valores de log P y pKa

- En la Tabla 1 se muestran valores de log P para los compuestos 1, 2, 3, 4, 5 y 6. El coeficiente de reparto (log P) es el logaritmo de la relación $[\text{X}_{\text{orgánico}}]/[\text{X}_{\text{acuoso}}]$ para un compuesto X en un pH en que X es neutro, no ionizado. Los
- 40 valores por encima de cero indican propiedades lipófilas crecientes y, por debajo de cero, propiedades hidrófilas crecientes. Se usa comúnmente octanol como disolvente orgánico. Lo siguiente son ejemplos:

- | | |
|------------|--|
| log P = 2 | X es 10^2 veces más soluble en disolvente orgánico que en acuoso |
| log P = 0 | X es igualmente soluble en ambos |
| log P = -2 | X es 10^2 veces más soluble en disolvente acuoso que en orgánico |

Típicamente, los valores de log P se calculan algorítmicamente (no se miden experimentalmente) mediante programas informáticos tales como Pallas y ACDlabs. Los resultados del cálculo varían con el producto informático y son considerados como aproximaciones en orden de magnitud.

- 5 En la Tabla 1 se muestran valores de pK_a para los compuestos **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6** y **7**. Los valores de pK_a se miden usando métodos conocidos en la técnica. La acidez de un ácido general HA se expresa mediante la ecuación química:



que se describe mediante la constante K de equilibrio. De acuerdo con la definición general de una constante de equilibrio, K se expresa como

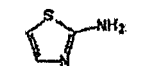
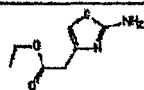
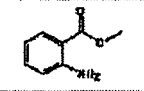
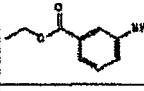
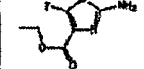
$$K = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}][\text{H}_2\text{O}]}$$

- 10 Puesto que, en disolución acuosa, [H₂O] tendrá un valor constante de 55 moles l⁻¹, este número puede ser incorporado a una nueva constante K_a, definida como la constante de acidez:

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \text{ moles l}^{-1}$$

- 15 Esta medición, cuando se pone en escala logarítmica, es pK_a = -log K_a. Un ácido con un pK_a inferior a 1 es definido como fuerte, uno con un pK_a superior a 4 es débil. El volumen de distribución (V) de un fármaco puede variar en gran medida dependiendo del pK_a del compuesto. El volumen de distribución se refiere a la cantidad de compuesto en el organismo con respecto a la concentración de compuesto en la sangre o el plasma.

Tabla 1

		libre	RAL-SBC		calculado			
		λ_{max}	λ_{max}	τ_{au}	logP ver- dedor	logP Pallas	pKa NH ₂	pKa N anular
ID		nm	nm	s				
1		284	333	10.000	1,2	1,0	--	3,0
2		294	340	3.000	1,3	0,6	--	2,1
3		256	330	10.000	0,8	0,2	--	5,4
4		260	325	10.000	1,4	0,9	--	4,5
5		335	336	3.000	2,3	1,4	3 68	n.a.
6		319	541	50	1,8	1,7	3 51	n.a.
7		--	--	--	n.a.	1,2	--	2,7

- 20 **Ejemplo 4: Análisis de la adaptación a la oscuridad por ERG**

La adaptación a la oscuridad es la recuperación de la sensibilidad visual después de una exposición a luz. La adap-

tación a la oscuridad tiene múltiples componentes que incluyen tanto procesos rápidos (neuronales) como un proceso lento (fotoquímico). La regeneración del pigmento visual está relacionada con el lento proceso fotoquímico. Las velocidades de adaptación a la oscuridad se miden por varias razones. La ceguera nocturna es el resultado de un fallo para adaptarse a la oscuridad (pérdida de sensibilidad visual a la luz). Es posible encontrar una dosis segura para la visión nocturna midiendo los efectos del fármaco sobre la sensibilidad visual a la luz, adaptada a la oscuridad.

Se utiliza un electrorretinograma (ERG) para medir la adaptación a la oscuridad bajo condiciones normales frente a condiciones farmacológicas. EL ERG es la medición del potencial de campo eléctrico emitido por las neuronas retinianas durante su respuesta a un estímulo lumínico experimentalmente definido. Más específicamente, el ERG mide potenciales de campo retinianos en la córnea después de un destello de luz (por ejemplo, de 50 ms). Las intensidades de campo son de 10^2 a 10^3 microvoltios, que se originan en células retinianas.

El ERG es una medición no invasiva que puede ser llevada a cabo en sujetos vivos (humanos o animales) o en un ojo centralmente seccionado, en disolución, que ha sido extraído quirúrgicamente de un animal vivo. El ERG requiere anestesia general, lo que lentifica la adaptación a la oscuridad y debe ser tenido en cuenta en el diseño experimental.

En un análisis típico por ERG de un experimento de adaptación a la oscuridad, se deja durante horas que cada rata se adapte a la oscuridad para alcanzar un estado coherente de sensibilidad a la luz. La rata es luego sometida a "fotoblanqueamiento", es decir, es brevemente expuesta a una luz lo bastante intensa para agotar transitoriamente el 11-cis-RAL libre en la retina (por ejemplo, 2 minutos a 300 lux). Luego se devuelve inmediatamente la rata a la oscuridad para que se inicie la adaptación a la oscuridad, es decir, la recuperación de la sensibilidad a la luz a causa de la regeneración del pigmento visual. Se usa el ERG para medir cuán rápidamente se adapta la rata a la oscuridad y recupera la sensibilidad a la luz. Específicamente, se define una variable de respuesta de criterio para la sensibilidad a la luz (véase la Figura 5).

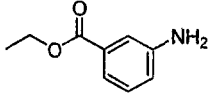
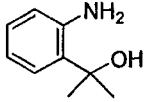
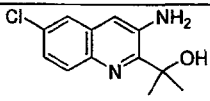
La medición por ERG se realiza después de un periodo específico de recuperación a la oscuridad después del blanqueamiento (por ejemplo, 30 minutos), determinado previamente mediante un análisis cinético (véanse las Figuras 6a y 6b). Se utiliza una curva de ajuste para calcular el valor para la variable de sensibilidad. En la Figura 6a se muestra la recuperación con anestesia en la misma rata, incluyendo la cinética de adaptación a la oscuridad para Y_{50} y σ . Se observa una adaptación más lenta con menos sensibilidad a la luz, donde Y_{50} alcanza -4,0 y $\tau = 22,6$ minutos. En la Figura 6b se muestra la recuperación sin anestesia (5 ratas diferentes), incluyendo la cinética de adaptación a la oscuridad para Y_{50} . Se observa una adaptación más rápida con más sensibilidad a la luz, donde Y_{50} alcanza -5,5 y $\tau = 9,2$ minutos.

Se sigue un paradigma igual al anteriormente descrito en cuanto a la variación de la dosis. Como se muestra más adelante en la Figura 7, en el protocolo de variación de la dosis por ERG, el compuesto **6** administrado intraperitonealmente reduce la sensibilidad a la luz de las ratas adaptadas a la oscuridad, de un modo dependiente de la dosis. El efecto sobre la visión disminuye después de 3 horas.

Ejemplo 5: Análisis de reacciones de RAL por NMR

Se utilizó la espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR; del inglés, nuclear magnetic resonance) para controlar la condensación de Schiff y la formación de anillos de RAL con la amina primaria de un compuesto del invento. Se llevó a cabo el análisis de las reacciones de RAL, por NMR, para los compuestos **6**, **8** y **9** descritos, como se muestra en la Figura 8 y la Tabla 2. Las velocidades de condensación en cloroformo puro son las siguientes: compuesto **6** > **8** > **9**.

Tabla 2

Número de compuesto	Estructura	Tau (minutos)	
		Producto de condensación	Anillo
6		3	n.a.
8		122	109
9		320	568

Ejemplo 6: Inhibición de la formación de A2E

Se diseña este experimento para establecer una prueba del concepto de que la inyección intraperitoneal crónica de un compuesto trampa para RAL reduce la velocidad de acumulación de A2E en ratas Sprague Dawley de tipo silvestre. En estos experimentos se compara la eficacia de tratamiento de compuestos trampa para RAL con la de compuestos testigos y la falta de tratamiento.

Materiales y métodos

El estudio se lleva a cabo con ratas Sprague Dawley de tipo silvestre. Los grupos de tratamiento de ratas incluyen, por ejemplo, 8 ratas de sexo mixto por condición de tratamiento. Cada animal es tratado con una de las condiciones siguientes:

- Testigos: (1) ácido 13-cis-retinoico para inhibir los sitios de unión de proteínas del ciclo visual a retinoides como un testigo de protocolo, ya que dicho tratamiento reduce la cantidad del trans-RAL libre que se libera y está por ello disponible para formar A2E, pero con efectos secundarios indeseables de ceguera nocturna, y (2) un compuesto comercialmente asequible del que se sabe clínicamente que modula la función retiniana en seres humanos y del que se sabe experimentalmente que forma un aducto de base de Schiff con RAL libre, tanto *in vitro* como *in vivo* en modelos animales.

- Vehículo
- Compuesto
- Sin tratamiento

Se examinan diversos compuestos, por ejemplo, 4 compuestos. Se examinan los compuestos a lo largo de un intervalo de dosis, que incluye 1, 5, 15 y 50 mg/kg. El tratamiento se administra diariamente durante 8 semanas mediante inyección intraperitoneal.

Química

En los experimentos se usa una diversidad de artículos de química. Por ejemplo, en estos experimentos se usan compuestos comercialmente asequibles con hojas de especificaciones analíticas para caracterizar las impurezas. También se sintetizan compuestos. Los compuestos se preparan en cantidades suficientes para la dosificación requerida. Las formulaciones del compuesto son adecuadas para uso en estudios iniciales sobre la seguridad en animales, que acarreen una inyección intraperitoneal (i.p.). Se determinan las tres características siguientes del producto de reacción, por base de Schiff, de *trans*-RAL con compuestos del invento:

- Estabilidad con respecto a las velocidades de reacción
- Propiedades de absorción, especialmente coeficientes de extinción y máximos de absorción UV-visibles

(véase, por ejemplo, la Figura 5 en Rapp y Basinger, Vision Res. 22: 1097, 1982) o análisis espectral de cinéticas de reacción por NMR

- Valores de solubilidad log P y log D, por ejemplo, calculados

Biología y bioquímica

5 En los experimentos aquí descritos se usa una diversidad de artículos de biología y bioquímica. Se establece una dosis de "nivel sin efecto" (NOEL; del inglés, no effect level) de compuestos del invento para tratamiento diario con una formación de gotas oculares; por ejemplo, en el conejo, con un protocolo de irritación ocular y, en el roedor, con la medición por ERG de la adaptación a la oscuridad en respuestas visuales a una estimulación lumínica. Después del tratamiento y antes de la enucleación ocular, se llevan a cabo en los animales, por ejemplo, conejos, los siguientes ensayos no invasivos:

- Degeneración de células de RPE y de fotorreceptor, según es evidente por fotografía del fondo del ojo (Karan et al., PNAS 102: 4164, 2005)
- Drusas extracelulares y lipofusina intracelular, según se miden por fotografía fluorescente del fondo del ojo (Karan et al., 2005)

15 Las respuestas a la luz se caracterizan mediante ERG (Weng et al., Cell 98: 13, 1999). La concentración de A2E intracelular en extractos de células del RPE retiniano se mide, en todos los animales tratados, tras la conclusión del protocolo de tratamiento usando métodos analíticos tales como los descritos por Karan et al., 2005; Radu et al., 2003; y Parish et al., PNAS 95: 14.609, 1998. Por ejemplo, en una muestra de animales tratados, se examina un ojo y se guarda el otro ojo para un análisis histológico (como se describe a continuación). En los animales restantes, se examinan ambos ojos separadamente en cuanto a la formación de A2E.

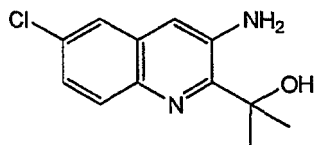
Después del tratamiento, en los ojos apartados para histología (como se describió anteriormente), se evalúa la morfología del tejido retiniano y del RPE con técnicas de histología por microscopía óptica (Karan et al., 2005, con la excepción de que no se utiliza microscopía electrónica en los experimentos aquí descritos).

Se evalúa la seguridad del régimen de tratamiento usando, por ejemplo, una combinación de:

- Observación diariamente documentada del comportamiento y los hábitos de alimentación del animal durante todo el período de tratamiento
- Rendimiento visual, según se mide por ERG al final del periodo de tratamiento
- Histología ocular al final del período de tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 para uso en el tratamiento de la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina en tejido retiniano.

10 4. Uso de un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar en un sujeto la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana en cuya etiología está implicada la acumulación de A2E y/o lipofuscina en tejido retiniano.

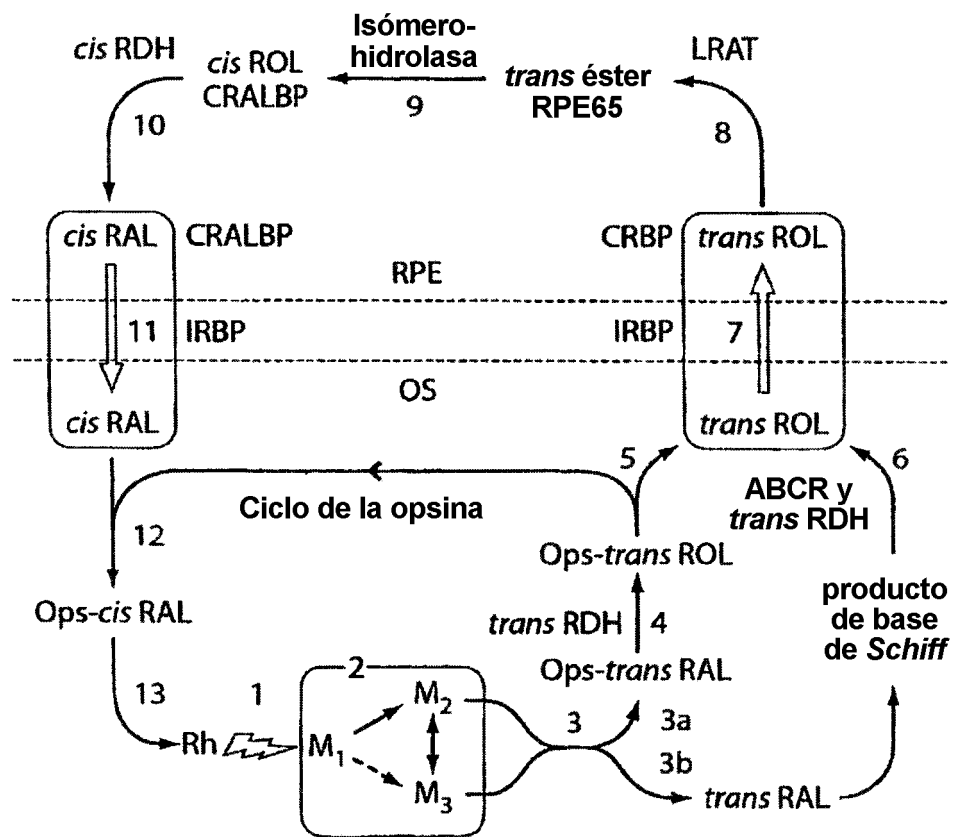


Fig. 1

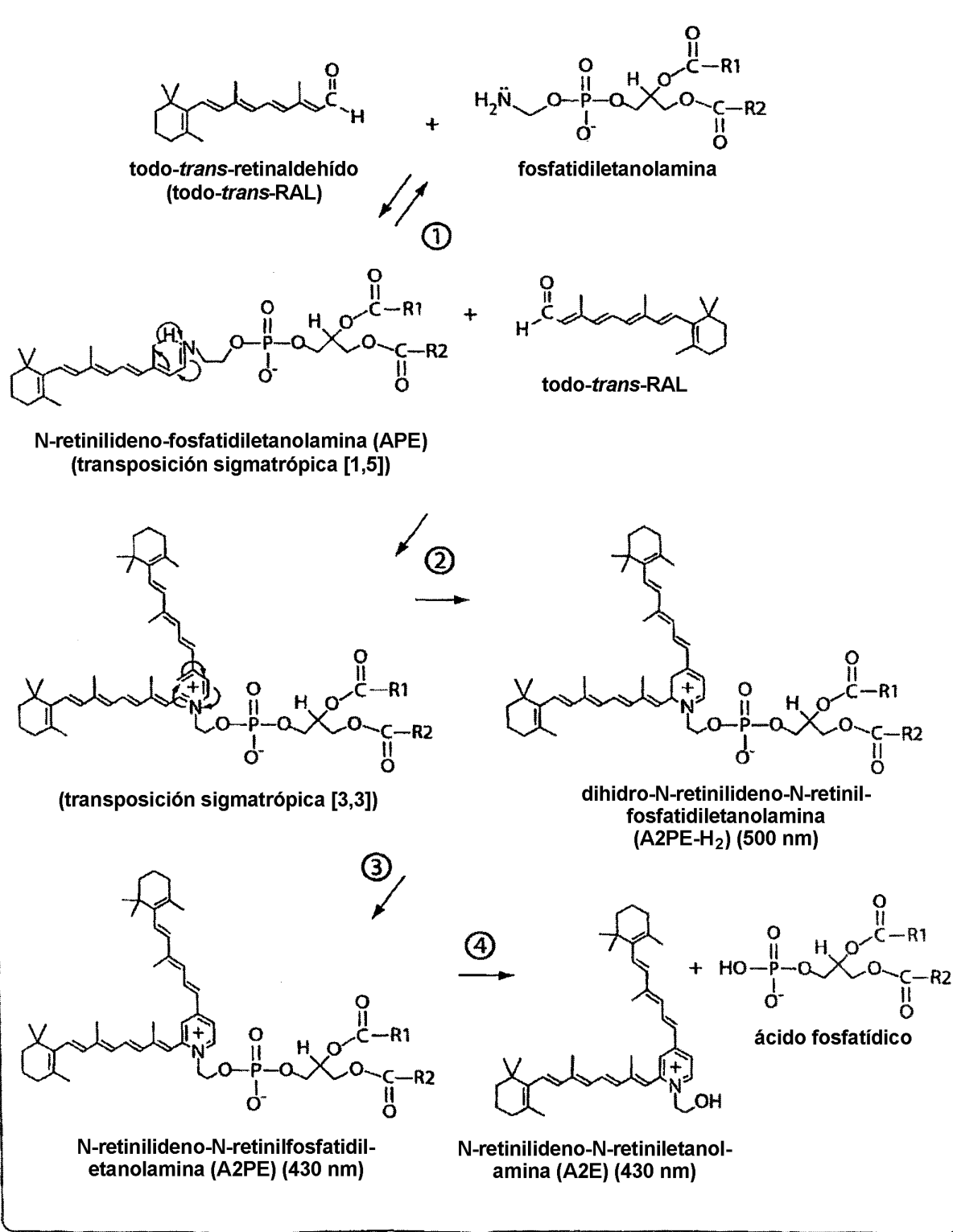


Fig. 2

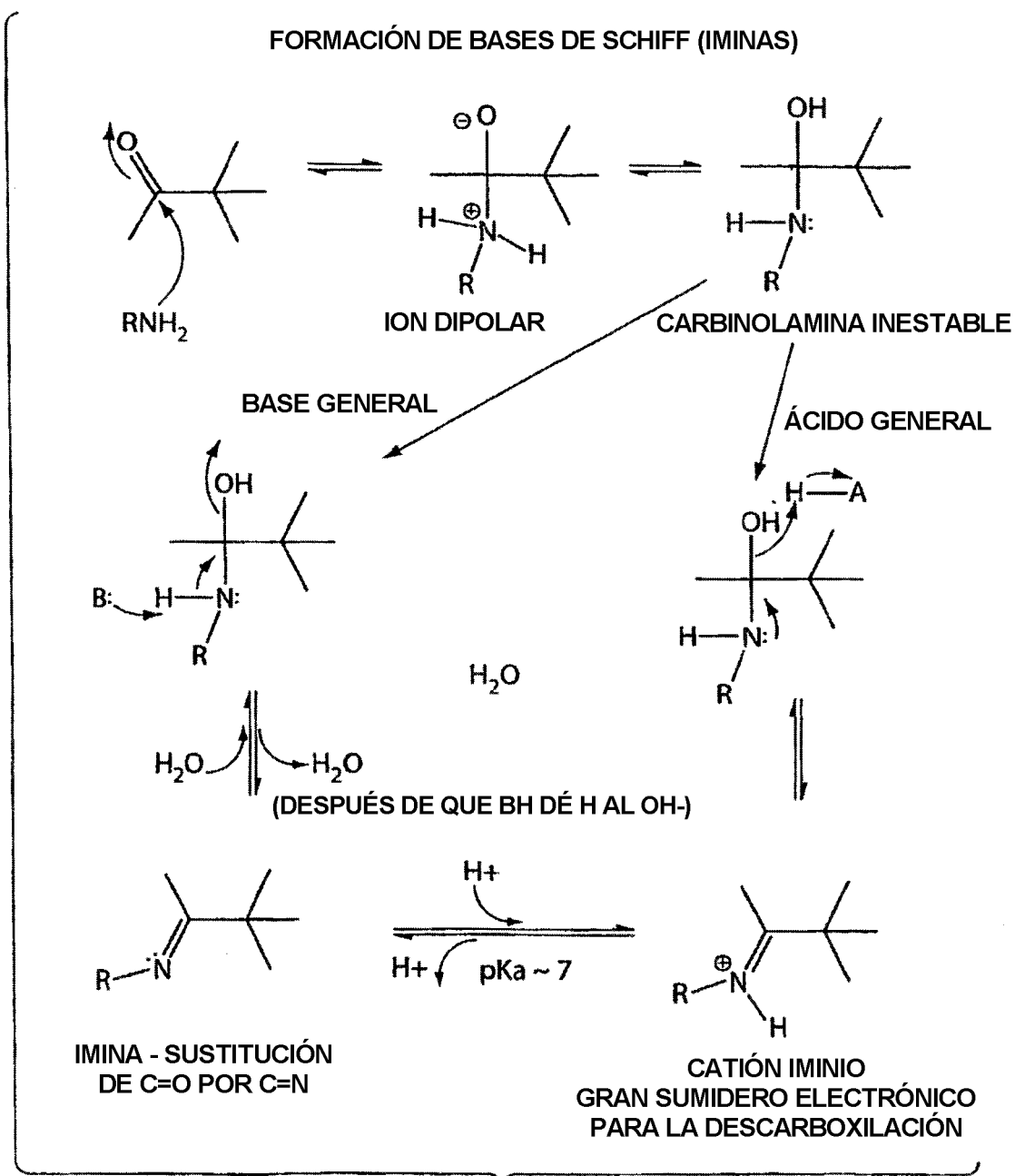


Fig. 3

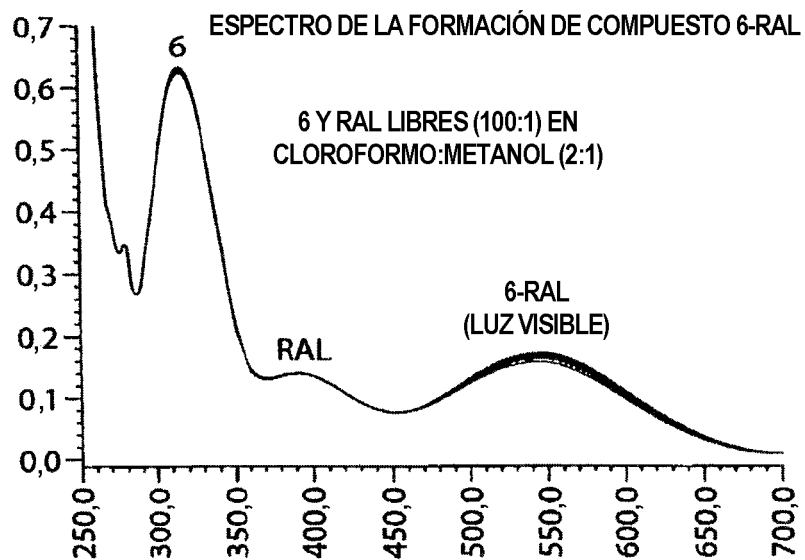


Fig. 4a

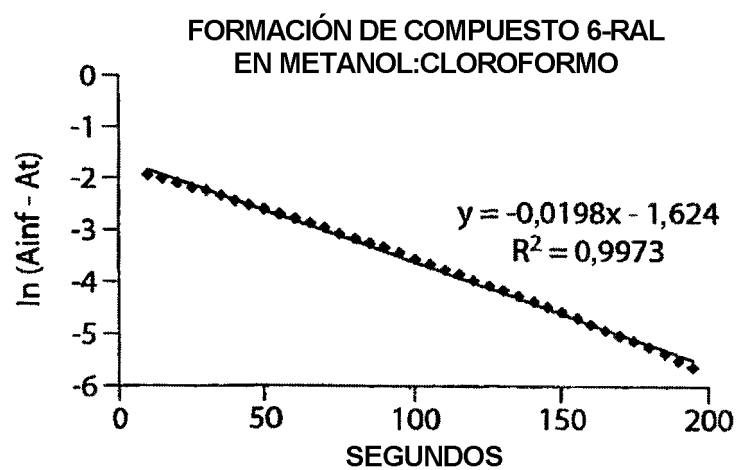


Fig. 4b

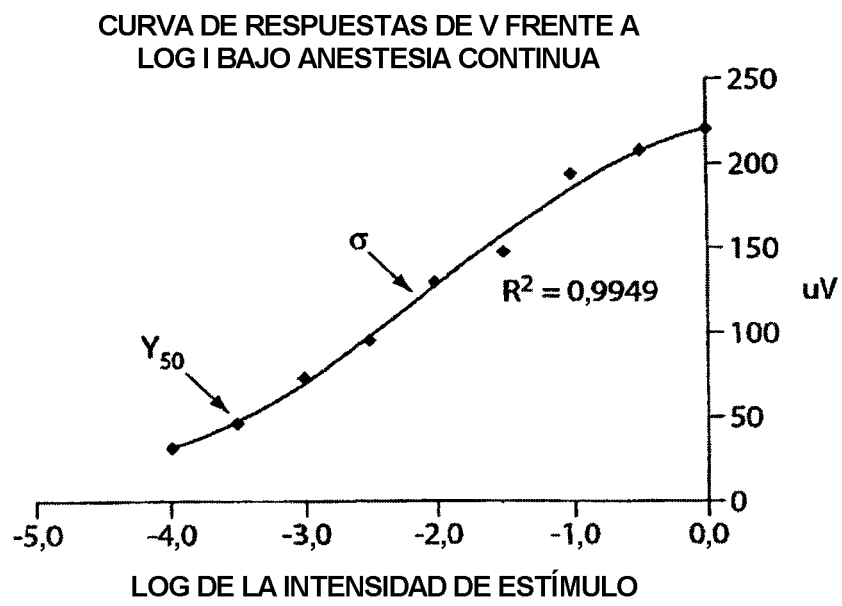


Fig. 5

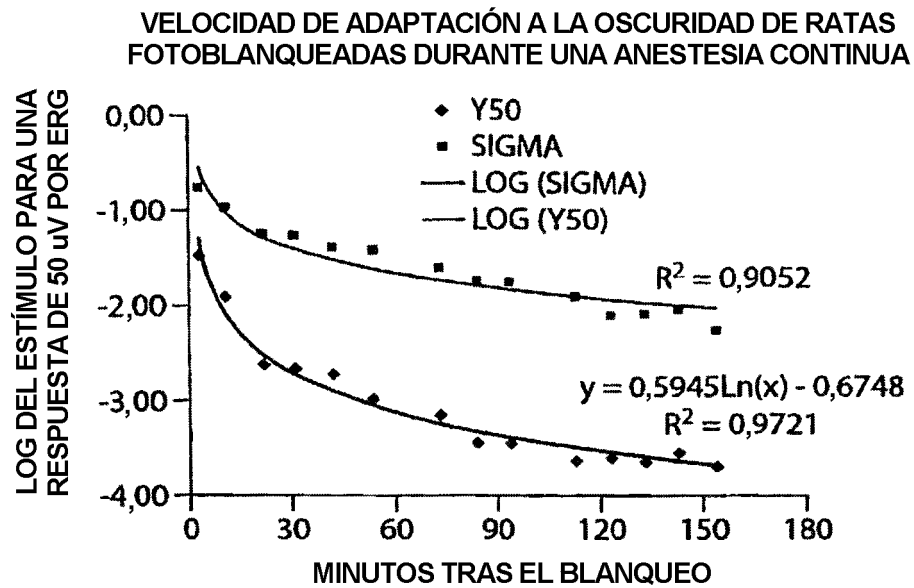


Fig. 6a

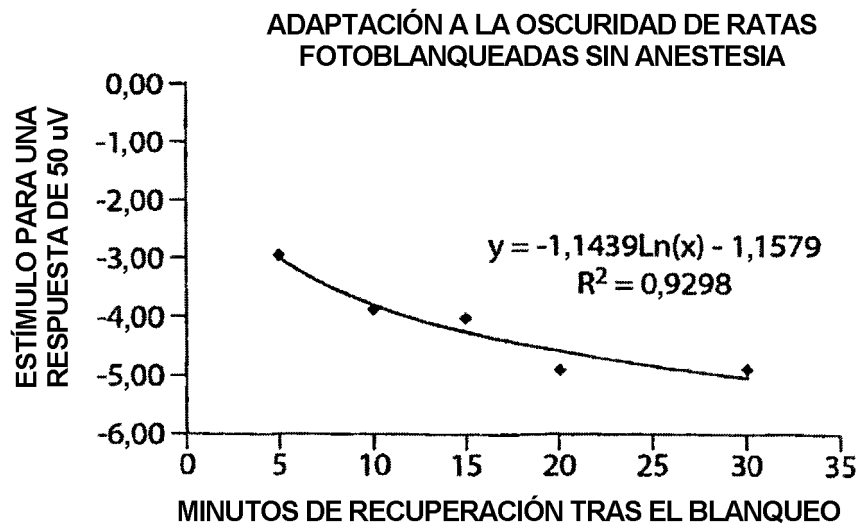


Fig. 6b

EFFECTO DEL COMPUESTO 6 SOBRE EL UMBRAL DE ADAPTACIÓN A LA OSCURIDAD, POR ERG, EN FUNCIÓN DE LA DOSIS (mg/kg i.p.) Y EL TIEMPO DE RECUPERACIÓN

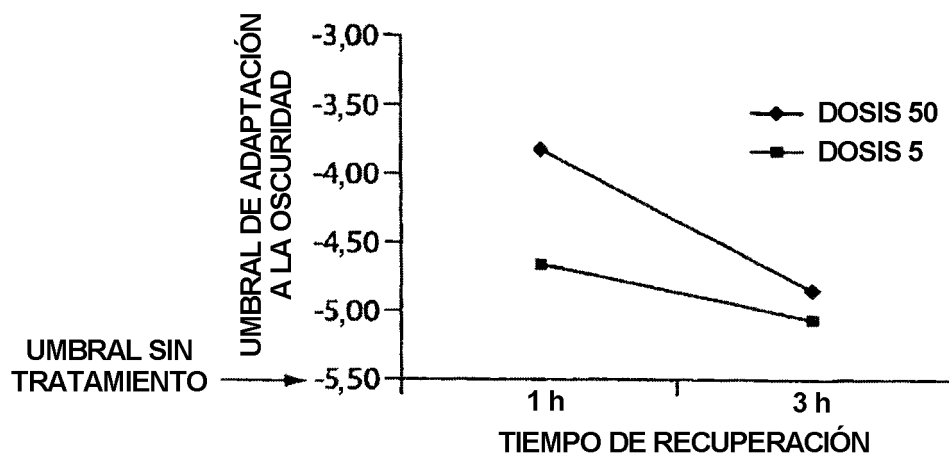


Fig. 7

CINÉTICA [NMR] DE LA REACCIÓN DE RAL-COMPUESTO 8

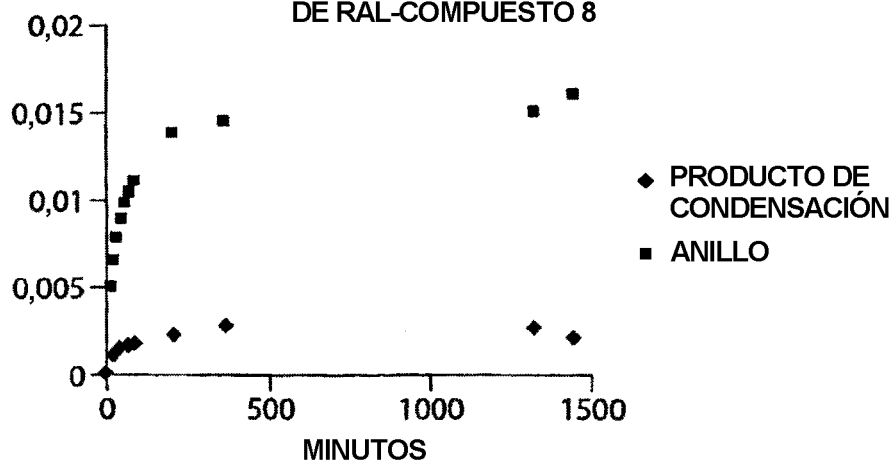


Fig. 8