

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 789**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/22** (2006.01)

**A61K 31/409** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2011 E 11831640 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2625180**

54 Título: **Tratamiento de porfirina de enfermedades neurodegenerativas**

30 Prioridad:

**06.10.2010 US 390270 P**

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

**22.06.2016**

73 Titular/es:

**AEOLUS SCIENCES, INC. (33.3%)  
26361 Crown Valley Parkway, Suite 150  
Mission Viejo, CA 92691, US;  
NATIONAL JEWISH HEALTH (33.3%) y  
THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF  
COLORADO, A BODY CORPORATE (33.3%)**

72 Inventor/es:

**PATEL, MANISHA;  
DAY, BRIAN y  
MCMANUS, JOHN**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 574 789 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

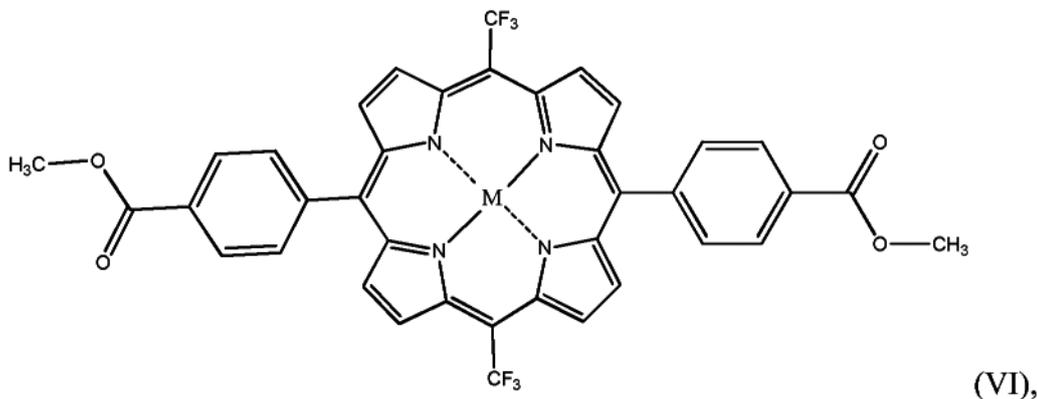
Tratamiento de porfirina de enfermedades neurodegenerativas.

## 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los trastornos neurodegenerativos afectan a millones de personas en todo el mundo. Por ejemplo, la enfermedad de Parkinson (PD) es una enfermedad degenerativa relacionada con la edad en la que la función de la especie reactiva de oxígeno (ROS) está implicada en gran medida. Sigue existiendo la necesidad en la técnica de tratamientos  
10 eficaces de trastornos neurodegenerativos. La presente invención proporciona soluciones a estas y otras necesidades en la técnica.

## BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

15 En un primer aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto que tiene la fórmula:



donde M es un metal. En algunas realizaciones M es un ión metálico. En algunas realizaciones M se selecciona del  
20 grupo que consiste en manganeso, hierro, cobalto, cobre, níquel, cinc, cromo, aluminio y magnesio. En algunas realizaciones, M es manganeso.

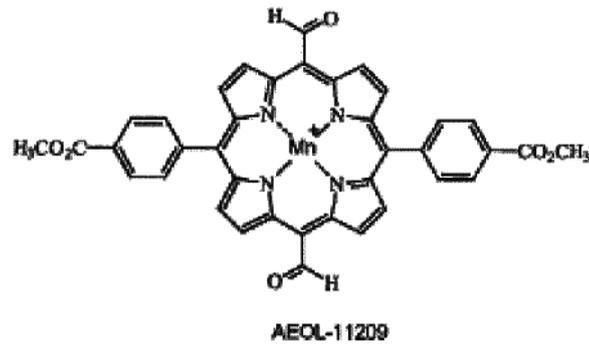
Un segundo aspecto proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto o  
25 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un tercer aspecto proporciona un compuesto del primer aspecto o una composición del segundo aspecto para su  
uso como un producto farmacéutico.

Un cuarto aspecto proporciona un compuesto del primer aspecto o una composición del segundo aspecto para su  
30 uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo. En algunas realizaciones, dicho trastorno neurodegenerativo es una enfermedad neurodegenerativa aguda o crónica. En algunas realizaciones, dicho trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades por priones, distonía, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistema, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedreich, epilepsia del lóbulo temporal,  
35 ictus, lesión cerebral traumática, o una encefalopatía mitocondrial. En algunas realizaciones, dicho trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Parkinson.

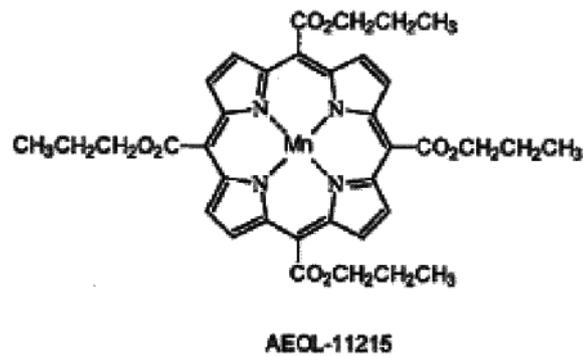
## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 **Figura 1.** La concentración de



en el plasma (figura 1A) y cerebros (figura 1B) de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11209 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p o p.o. Los puntos representan la media  $\pm$  S.E.M. 5 Cada punto es el promedio de 3-4 animales.

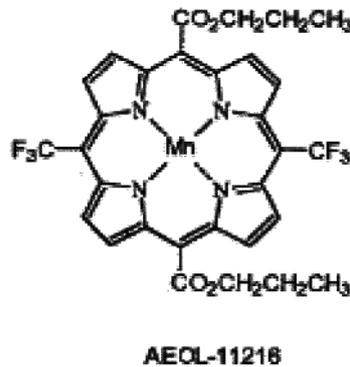
**Figura 2.** La concentración de



10

en el plasma de los ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11215 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. Los puntos representan la media  $\pm$  S.E.M. Cada punto es el promedio de 3-4 animales.

15 **Figura 3-** La concentración de



en el plasma (figura 3A) y cerebros (figura 3B) de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11216 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. y p.o. Los puntos representan la media  $\pm$  S.E.M.

Las barras representan la media + S.E.M. n = 3-6 ratones por grupo.

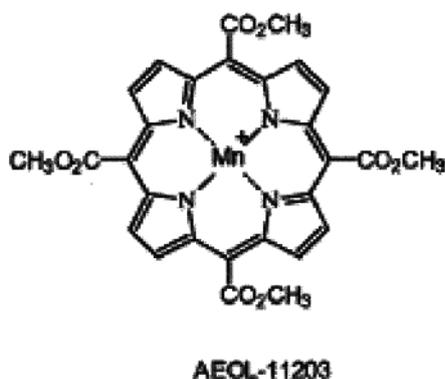
**Figura 4.** El histograma de la figura 4A aparece en el orden (izquierda a derecha): vehículo; AEOL 11206 (i.p.). El histograma de la figura 4B aparece en el orden (izquierda a derecha): control; MPTP; MPTP+AEOL 11206 (i.p.).

5 Niveles de dopamina en el estriado (figura 4A), número de neuronas TH+ en la sustantia nigra pars compacta (figura 4B) de ratones C57BL/6 7 días después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL11216 15 mg/kg i.p. (1 h antes de MPTP y posteriormente a diario). Las barras representan la media + S.E.M. n = 3-6 ratones por grupo.

10 **Figura 5.** Los histogramas de las figuras 5A-5D aparecen en el orden (izquierda a derecha): control; MPTP; MPTP+AEOL 11216, GSH, GSSG, relaciones GSH/GSSG y 3NT/Tyr en el mesencéfalo ventral de ratones C57/B6 24 horas después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL11216 i.p. (15 mg/kg x 3, a diario). Las barras representan la media + S.E.M. # p<0,01 frente a MPTP. Un factor, ANOVA, n = 6 ratones por grupo.

15

**Figura 6.** La concentración de



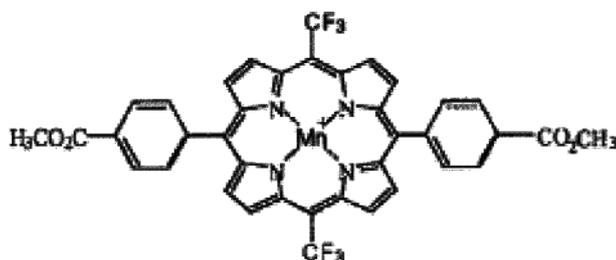
20 en el plasma (figura 6A) y cerebros (figura 6B) de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11203 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. y p.o. Los puntos representan la media ± S.E.M. Cada punto es el promedio de 3-4 animales.

**Figura 7.** El histograma de la figura 7 aparece en el orden (izquierda a derecha): control; MPTP; MPTP+AEOL 11203 (i.p.); MPTP+AEOL 11203 (i.o.). Niveles de dopamina en el estriado de ratones C57BL/6 7 días después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL11203 15 mg/kg i.p o p.o. (1 h antes de MPTP y posteriormente a diario). Las barras representan la media + S.E.M. n = 6-8 ratones por grupo.

30 **Figura 8.** Los histogramas de las figuras 8A-8D aparecen en el orden (izquierda a derecha): control; MPTP; MPTP+AEOL 11203, GSH, GSSG, relaciones GSH/GSSG y 3NT/Tyr en la SN de ratones C57/B6 24 horas después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL11203 i.p. (15 mg/kg x 3, a diario). Las barras representan la media + S.E.M. # p<0,01 frente a MPTP. Un factor, ANOVA, n = 6 ratones por grupo.

35

**Figura 9.** La concentración de



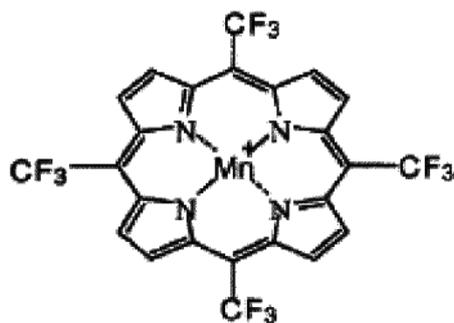
**AEOL-1114B (análogo de AEOL 11209)**

en el plasma (figura 9A) y cerebros (figura 9B) de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL1114 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. o p.o. Los puntos representan la media + S.E.M. 5 Cada punto es el promedio de 4 animales.

**Figura 10.** El histograma de la figura 10 aparece en el orden (izquierda a derecha): control; MPTP; MPTP+AEOL 11114B (i.p.); MPTP+AEOL 11114B (i.o.). Niveles de dopamina en el estriado de ratones C57BL/6 7 días después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL 1114B 10 15 mg/kg i.p. o p.o. (1 h antes de MPTP y posteriormente a diario x 3). Las barras representan la media + S.E.M. n = 6 ratones por grupo.

**Figura 11.** Los histogramas de las figuras 11A-11F aparecen en el orden (izquierda a derecha): control; MPTP; MPTP+AEOL 11114B (i.p.); MPTP+AEOL 11114B (i.o.). GSH, GSSG, relaciones GSH/GSSG y 3NT/Tyr en el 15 mesencéfalo ventral de ratones C57/B6 24 horas después de la última inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL1114 i.p. o p.o. (15 mg/kg x 3, a diario). Las barras representan la media + S.E.M. # p<0,01 frente a MPTP. Un factor, ANOVA, n = 6 ratones por grupo.

**Figura 12.** La concentración de 20



**AEOL-11256 (análogo de AEOL 11207)**

en el plasma de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11256 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. o p.o. Los puntos representan la media + S.E.M. Cada punto es el promedio 25 de 4 animales.

**Figura 13.** El histograma de la figura 13 aparece en el orden (izquierda a derecha): MPTP; MPTP+AEOL 11207; MPTP+AEOL 11203; MPTP+AEOL 11256; MPTP+AEOL 11114. Niveles de MPP+ estriales en ratones 3 h 30 después de administración de MPTP (15 mg/kg, s.c.) en solitario o en presencia de AEOL11207, 11203, 11256 y 1114B (15 mg/kg, i.p.) administrado 1 h antes del tratamiento MPTP. Las barras representan la media + S.E.M. n = 4-6 ratones por grupo.

**Figura 14.** El histograma de la figura 14 aparece en el orden (izquierda a derecha): control; MPTP; MPTP+AEOL 11114 (i.p.); MPTP+AEOL 11114 (i.o.). Recuentos celulares de tirosina hidroxilasa positiva (TH+) indicativos de viabilidad neuronal dopaminérgica en la sustancia nigra pars compacta de ratones C57BL/6 7 días después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL1114B 15 mg/kg i.p. o 5 p.o. (1 h antes de MPTP y posteriormente a diario x 3). Las barras representan la media + S.E.M. n = 6.

**Figura 15.** Los histogramas de las figuras 15A-15C aparecen en el orden (izquierda a derecha): control; MnCl<sub>2</sub>; AEOL 11114; AEOL 11207; AEOL 11203, Ensayo conductual después de administrar una dosis a los ratones de AEOL11207, AEOL11114B o AEOL11203 (control MnCl<sub>2</sub> positivo). Los ratones (6 por grupo) se dividieron en 10 grupos tratados con AEOL11207, AEOL11203, AEOL11114B, MnCl<sub>2</sub> (todo el compuesto disuelto en DMSO al 5 %) o DMSO al 5 % en solitario mediante 15 mg/kg i.p. a diario durante un periodo de 7 días. Al final del tratamiento, se realizaron ensayos conductuales de campo abierto en los ratones y prueba de rotorod en aceleración 3-4 h después de la última inyección. La distancia móvil total (figura 15A), la velocidad móvil (figura 15B) en 5 minutos se midieron por un ensayo de campo abierto y la latencia (segundos) desde la aceleración a la caída de la caminadora (figura 15 15C) en los ratones 7 días después de la inyección de vehículo, MnCl<sub>2</sub>, AEOL11114, AEOL11207 y AEOL11203 i.p. (15 mg/kg a diario). Las barras representan la media + S.E.M. Un factor, ANOVA, n = 6-8 ratones por grupo.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### 20 I. Definiciones

Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de la técnica química y biológica. Las estructuras químicas y las fórmulas expuestas en el presente documento se construyen de acuerdo con las reglas estándar de valencia química conocidas en las técnicas químicas.

25 Cuando se especifican grupos de sustituyentes por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, incluyen igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarán de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>O- es equivalente a -OCH<sub>2</sub>-.

30 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se indique otra cosa, a una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o una combinación de las mismas, que puede estar completamente saturada, mono o poliinsaturada y puede incluir radicales di y multivalentes, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitación, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. Un alcoxi es un alquilo unido al resto de la molécula a través de un enlazador de oxígeno (-O-).

40 El término "alquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un radical divalente obtenido a partir de un alquilo, como se ilustra, pero sin limitación, por -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos en la presente invención los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

50 El término "heteroalquilo", por sí mismo o junto con otro término, se refiere, a menos que se indique otra cosa, a una cadena lineal o ramificada estable, o combinaciones de las mismas, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N, P, S y Si pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación: -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, -S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> y -CN. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>.

- De forma análoga, el término "heteroalquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un radical divalente obtenido a partir de heteroalquilo, como se ilustra, pero sin limitación, por  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ . Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ser cualquier cualquiera o ambos de los extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenooxi, alquilenodioxo, alquilenamino, alquilenodiamino, y similares). Aún adicionalmente, para los grupos de unión alquileno y heteroalquileno, no está implicada ninguna orientación del grupo de unión por la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de unión. Por ejemplo, la fórmula  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$  representa tanto  $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$  como  $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ . Como se ha descrito anteriormente, los grupos heteroalquilo, como se usan en este documento, incluyen los grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, tales como  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{SR}'$ , y/o  $-\text{SO}_2\text{R}'$ . Cuando se menciona "heteroalquilo" seguido de citas de grupos heteroalquilo específicos, tal como  $-\text{NR}'\text{R}''$  o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y  $-\text{NR}'\text{R}''$  no son redundante ni exclusivos entre sí. Más bien, los grupos heteroalquilo específicos se mencionan para añadir claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en el presente documento como excluyente de los grupos heteroalquilo específicos, tal como  $-\text{NR}'\text{R}''$  o similares.
- Las expresiones "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismas o junto con otros términos, se refieren, a menos que se indique otra cosa, a versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares. Un "cicloalquileno" y un "heterocicloalquileno", en solitario o como parte de otro sustituyente, se refieren a un radical divalente obtenido a partir de cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.
- Las expresiones "halo" o "halógeno", por sí mismas o como parte de otro sustituyente, se refieren, a menos que se indique otra cosa, a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, los términos, tales como "haloalquilo" pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )" incluye, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.
- El término "acilo" se refiere, a menos que se indique otra cosa, a  $-\text{C}(\text{O})\text{R}$  donde R es un alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir.
- El término "arilo" se refiere, a menos que se indique otra cosa, a un sustituyente hidrocarburo poliinsaturado, aromático, que puede ser un anillo sencillo o múltiples anillos (por ejemplo, de 1 a 3 anillos) que están condensados entre sí (es decir, un arilo de anillos condensados) o unidos covalentemente. Un arilo de anillos condensados se refiere a múltiples anillos condensados entre sí donde al menos uno de los anillos condensados es un anillo arilo. El término "heteroarilo" se refiere a grupos (o anillos) arilo que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, O y S, donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Por lo tanto, el término "heteroarilo" incluye grupos heteroarilo de anillos condensados (es decir, múltiples anillos condensados entre sí donde al menos uno de los anillos condensados es un anillo heteroaromático). Un heteroarilo de anillos 5,6-condensados se refiere a dos anillos condensados entre sí, donde un anillo tiene 5 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. De forma análoga, un heteroarilo de anillos 6,6-condensados se refiere a dos anillos condensados entre sí, donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 6 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Y un heteroarilo de anillos 6,5-condensados se refiere a dos anillos condensados entre sí, donde un anillo tiene 6 miembros y el otro anillo tiene 5 miembros, y donde al menos un anillo es un anillo heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo.
- Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas anulares arilo y heteroarilo que se han indicado anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación. Un "arileno" y un "heteroarileno", en solitario o como parte de otro sustituyente, se refieren a un radical divalente obtenido a partir de un arilo y heteroarilo, respectivamente.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a un oxígeno que tiene un doble enlace a un átomo de carbono.

- 5 El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un resto que tiene la fórmula  $-S(O_2)R'$ , donde  $R'$  es un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.  $R'$  puede tener un número especificado de carbonos (por ejemplo, "alquilsulfonilo  $C_1-C_4$ ").

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") incluye tanto  
10 formas sustituidas como sin sustituir del radical indicado. A continuación, se proporcionan sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo los grupos denominados a menudo como alquilenilo, alqueniilo, heteroalquilenilo, heteroalqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueniilo y  
15 heterocicloalqueniilo) son como se desvelan en el presente documento o pueden ser uno o más de una diversidad de grupos seleccionados entre, pero sin limitación,  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , -halógeno,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$  en un número que varía de cero a  $(2m'+1)$ , donde  $m'$  es el número total de átomos de carbono en dicho radical. Cada uno de  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$   
20 y  $R''''$  se refiere preferiblemente independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o sin sustituir, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto desvelado en el presente documento incluye más de un grupo  $R$ , por ejemplo, cada uno de los grupos  $R$  se selecciona independientemente como cada grupo  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  cuando está presente más de uno de estos  
25 grupos. Cuando  $R'$  y  $R''$  están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4-, 5-, 6- o 7- miembros. Por ejemplo,  $-NR'R''$  incluye, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir del análisis de sustituyentes anterior, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo,  $-CF_3$  y  $-CH_2CF_3$ ) y acilo (por ejemplo,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-C(O)CH_2OCH_3$ , y similares).

30 Similares a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se desvelan en el presente documento, o pueden seleccionarse de entre, por ejemplo:  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ , -halógeno,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR''C(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-NR-C(NR'R'')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R'$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ), y fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), en un número que varía de cero al número total de valencias abiertas en el sistema anular aromático; y donde  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  preferiblemente se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir. Cuando un compuesto incluye más de un grupo  $R$ , por ejemplo, cada uno de los  
40 grupos  $R$  se selecciona independientemente como cada grupo  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  cuando está presente más de uno de estos grupos.

Dos o más sustituyentes pueden estar unidos opcionalmente para formar grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Dichos sustituyentes denominados de formación de anillos se encuentran típicamente, aunque no  
45 necesariamente, unidos a una estructura base cíclica. Los sustituyentes de formación de anillos pueden unirse a miembros adyacentes de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes de formación de anillos unidos a miembros adyacentes de una estructura base cíclica crean una estructura de anillos condensados. Los sustituyentes de formación de anillos pueden unirse a un único miembro de la estructura base. Por ejemplo, dos sustituyentes de formación de anillos unidos a un único miembro de una estructura base cíclica crean una estructura espirocíclica.  
50 Los sustituyentes de formación de anillos pueden unirse a miembros no adyacentes de la estructura base.

Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden formar opcionalmente un anillo de la fórmula  $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ , donde  $T$  y  $U$  son independientemente  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-CRR'-$ , o un enlace sencillo, y  $q$  es un número entero de 0 a 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del  
55 anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-A-(CH_2)_r-B-$ , donde  $A$  y  $B$  son independientemente  $-CRR'-$ ,  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$ , o un enlace sencillo, y  $r$  es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de este modo puede reemplazarse

opcionalmente con un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-(CRR')_s-X'$   $-(C''R''')_d-$ , donde s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' preferiblemente se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo  
5 sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

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

10

Un "grupo de sustituyentes", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo seleccionado de entre los siguientes restos:

(A) -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin  
15 sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

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

(i) oxo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin  
20 sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

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

25

(a) oxo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, heteroarilo sin sustituir, y

(b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo, sustituidos con al menos un sustituyente  
30 seleccionado de entre: oxo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir y heteroarilo sin sustituir.

Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo de sustituyentes de tamaño limitado", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo seleccionado de entre todos los sustituyentes que se han descrito anteriormente  
35 para un "grupo de sustituyentes", donde cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 20 miembros, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 4 a 8 miembros.

Un "sustituyente inferior" o "grupo de sustituyentes inferiores", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo seleccionado de entre todos los sustituyentes que se han descrito anteriormente para un "grupo de  
40 sustituyentes", donde cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 8 miembros, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalquilo  
45 sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 5 a 7 miembros.

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

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren únicamente en presencia de uno o más átomos enriquecidos con isótopos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para el reemplazo de un hidrógeno por un  
55 deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con <sup>13</sup>C- o <sup>14</sup>C- están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radioactivos, tales como, por ejemplo, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radioactivas o no, se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Las expresiones "un", "una" o "uno", cuando se usan en referencia a un grupo de sustituyentes en el presente documento, se refieren al menos a uno. Por ejemplo, cuando un compuesto está sustituido con "un" alquilo o arilo, el compuesto está opcionalmente sustituido con al menos un alquilo y/o al menos un arilo. Además, cuando un resto está sustituido con un sustituyente R, el grupo puede denominarse como "sustituido con R". Cuando un resto está sustituido con R, el resto está sustituido con al menos un sustituyente R y cada sustituyente R es opcionalmente diferente.

La descripción de los compuestos de la divulgación se limita por los principios de la unión química conocidos por los expertos en la técnica. Por consiguiente, cuando un grupo puede estar sustituido por uno o más de un número de sustituyentes, dichas sustituciones se seleccionan para cumplir con los principios de la unión química y para dar compuestos que no son inherentemente estables y/o serán conocidos por un experto en la técnica como probablemente inestable en condiciones ambientales, tales como acuoso, neutro, y varias condiciones fisiológicas conocidas. Por ejemplo, un heterocicloalquilo o heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo en el anillo cumpliendo los principios de la unión química conocidos por los expertos en la técnica, evitando así compuestos inherentemente inestables.

La expresión "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un agente activo suficiente para inducir un resultado biológico deseado. Este resultado puede ser el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se usa en el presente documento para representar cualquier cantidad de la formulación que causa una mejora sustancial en una patología cuando se aplica a las zonas afectadas repetidamente durante un periodo de tiempo. La cantidad variará con la afección a tratar, la fase de avance de la afección, y el tipo y concentración de formulación aplicada. Las cantidades apropiadas en cualquier caso dado serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica o podrán determinarse por una experimentación rutinaria.

Como se usa en este documento, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejora" se usan de forma intercambiable en el presente documento. Estos términos se refieren a un procedimiento para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se refiere a la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se trata. Además, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de tal forma que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente aún puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para un beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que notifica uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, a pesar de que pueda no haberse hecho un diagnóstico de esta enfermedad. El tratamiento incluye prevenir la enfermedad, es decir, la hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen por la administración de una composición protectora antes de la inducción de la enfermedad; suprimir la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen por la administración de una composición protectora después del evento inductor pero antes de la aparición o reaparición clínica de la enfermedad; inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de síntomas clínicos por la administración de una composición protectora después de su aparición inicial; prevenir la reaparición de la enfermedad y/o aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos por la administración de una composición protectora después de su aparición inicial.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales obtenidas a partir de una diversidad de contraiones orgánicos e inorgánicos ya conocidos en la técnica e incluyen, únicamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio, y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.

Un "sujeto", "individuo" o "paciente", se usa de forma intercambiable en el presente documento, que se refiere a un vertebrado, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano. Los mamíferos incluyen, pero sin

limitación, murinos, simios, seres humanos, animales de granja, animales para deportes y mascotas. También se incluyen los tejidos, células y su progenie de una entidad biológica obtenida *in vitro* o cultivada *in vitro*.

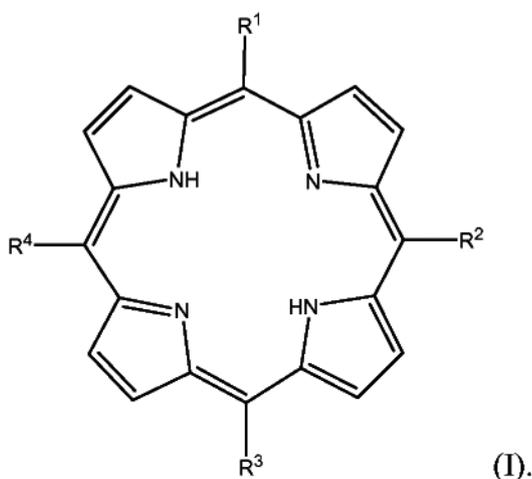
5 Cuando un resto en el presente documento está sustituido con R (por ejemplo, "alquilo sustituido con R<sup>12A</sup> o sin sustituir"), este resto puede estar sustituido con una pluralidad de grupos R que son cada uno opcionalmente diferente (por ejemplo, una pluralidad de sustituyentes R<sup>12A</sup> puede estar unida al resto alquilo donde cada sustituyente R<sup>12A</sup> es opcionalmente diferente). Además, cuando está presente más de un grupo R (por ejemplo, más de un R<sup>17D</sup>), cada grupo R es opcionalmente diferente (por ejemplo, cada grupo R<sup>17D</sup> es independientemente uno de los sustituyentes proporcionados en su definición o el grupo Markush).

10

## II. Composiciones

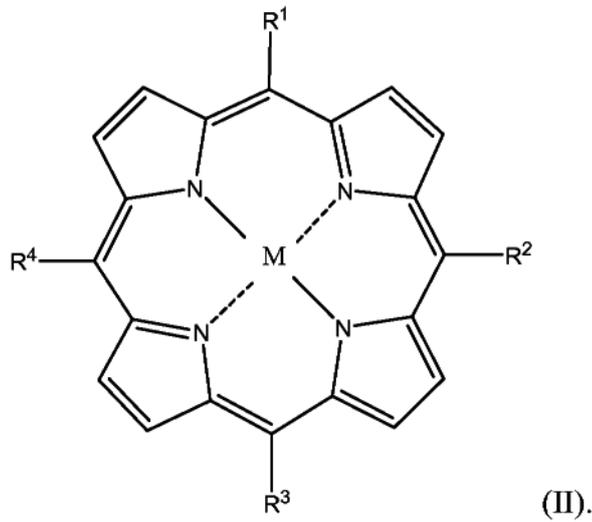
De acuerdo con la divulgación, el compuesto útil en los métodos proporcionados en el presente documento es un compuesto de porfirina, tal como metaloporfirina. El compuesto puede tener la fórmula:

15

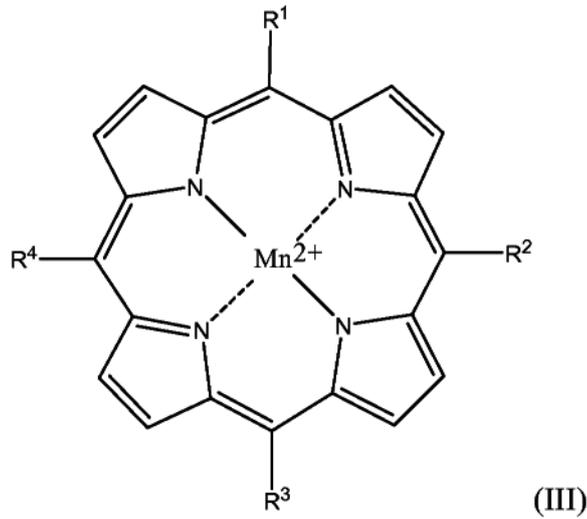


En la Fórmula I, la porfirina sustituida puede estar unida a un metal. El metal puede ser manganeso, hierro, cobalto, cobre, níquel, cinc, cromo, aluminio o magnesio, incluyendo iones de los mismos (por ejemplo, Mn<sup>2+</sup>, Mn<sup>3+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Fe<sup>3+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Ni<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Cr<sup>2+</sup>, Cr<sup>3+</sup>, Al<sup>3+</sup>, Mg<sup>2+</sup>). El compuesto de la divulgación puede tener la fórmula de Fórmula (II), donde M es un metal (por ejemplo, un ión metálico):

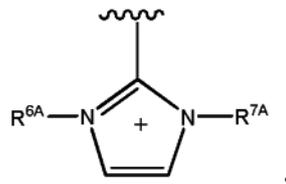
20



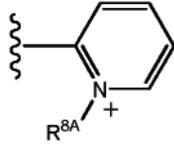
M puede ser manganeso, hierro, cobalto, cobre, níquel, cinc, cromo, aluminio, o magnesio, incluyendo iones de los mismos (por ejemplo,  $Mn^{2+}$ ,  $Mn^{3+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cr^{2+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Al^{3+}$ ,  $Mg^{2+}$ ). En una variante específica, el compuesto es el compuesto de fórmula II, donde M es manganeso. Por ejemplo, el compuesto de la divulgación puede tener la fórmula:



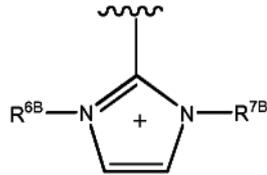
10  $R^1$  puede ser independientemente  $-C(X^1)_3$ ,  $-COOR^{5A}$ ,



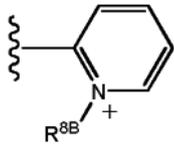
15 o



5  $R^3$  puede ser independientemente  $-C(X^3)_3$ ,  $-COOR^{5B}$ ,

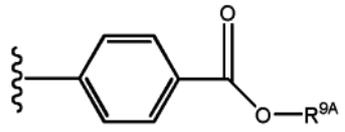


o



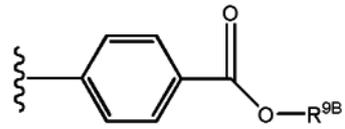
10

$R^2$  puede ser independientemente  $-C(X^2)_3$ ,  $-COOR^{5C}$ , o

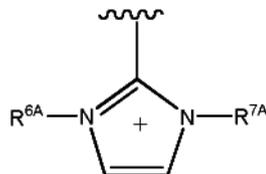


15

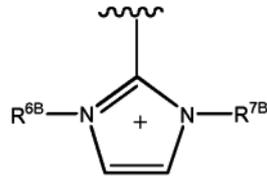
$R^4$  puede ser independientemente  $-C(X^4)_3$ ,  $-COOR^{5D}$  o



20 En algunos compuestos de la divulgación,  $R^1$  es  $-C(X^1)_3$  y  $R^3$  es  $-C(X^3)_3$ . En otros compuestos de la divulgación,  $R^1$  es  $-COOR^{5A}$  y  $R^3$  es  $-COOR^{5B}$ . En algunos compuestos de la divulgación,  $R^1$  es

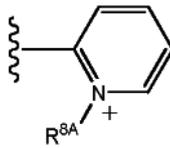


25 y  $R^3$



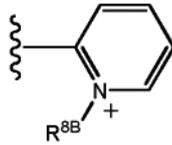
En otros compuestos de la divulgación, R<sup>1</sup> es

5



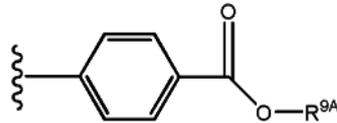
y R<sup>3</sup> es

10

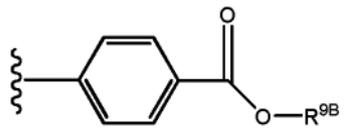


En otros compuestos de la divulgación, R<sup>2</sup> es -C(X<sup>2</sup>)<sub>3</sub> y R<sup>4</sup> es -C(X<sup>4</sup>)<sub>3</sub>. En otros compuestos de la divulgación, R<sup>2</sup> es -COOR<sup>5C</sup> y R<sup>4</sup> es -COOR<sup>5D</sup>. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>2</sup> es

15



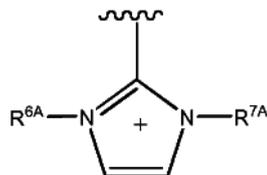
y R<sup>4</sup>



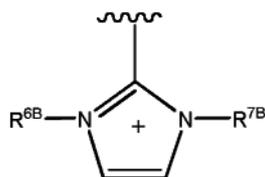
20 X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son halógenos, tales como F, Cl o Br (por ejemplo, F).

En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> no son simultáneamente -COOR<sup>5A</sup>, -COOR<sup>5B</sup>, -COOR<sup>5C</sup> y -COOR<sup>5D</sup>, respectivamente. En algunos compuestos de la divulgación, si R<sup>2</sup> es -COOR<sup>5C</sup> y R<sup>4</sup> es -COOR<sup>5D</sup>, R<sup>1</sup> no es

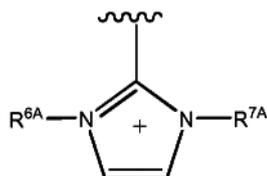
25



y R<sup>3</sup> no es

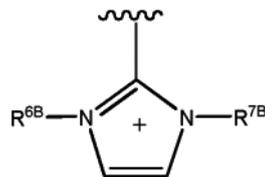


En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^2$  es  $-C(X^2)_3$  y  $R^4$  es  $-C(X^4)_3$ ,  $R^1$  no es



5

y  $R^3$  no es



10

En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son ninguno  $-CO_2CH_3$ . En otras palabras, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son simultáneamente  $-CO_2CH_3$ . En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son ninguno  $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ . En otras palabras, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son simultáneamente  $-CO_2CH_2CH_2CH_3$ .

15

En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son metilo o propilo. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_3$  sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_4$  sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_5$  sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_6$  sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_7$  sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_8$  sin sustituir.

25

En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_3$  sustituido o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_5$  sustituido o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_7$  sustituido o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos  $-CF_3$ , entonces  $R^2$  y  $R^4$  no son  $COOR^{5C}$  y  $COOR^{5D}$ , respectivamente, cuando  $R^{5C}$  y  $R^{5D}$  son alquilo  $C_1-C_8$  sustituido o sin sustituir.

40



respectivamente,  $R^2$  y  $R^4$  no son  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ . En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos alquilo,  $R^2$  y  $R^4$  no son  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ . En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son  $\text{C}(\text{X}^1)_3$  y  $\text{C}(\text{X}^3)_3$ , respectivamente,  $R^2$  y  $R^4$  no son  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , cuando  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^3$  son ambos flúor. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son  $\text{C}(\text{X}^1)_3$  y  $\text{C}(\text{X}^3)_3$ , respectivamente,  $R^2$  y  $R^4$  no son  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , cuando  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^3$  son ambos halógeno. En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son  $\text{C}(\text{X}^1)_3$  y  $\text{C}(\text{X}^3)_3$ ,  $R^2$  y  $R^4$  no son  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ . En algunos compuestos de la divulgación, si  $R^1$  y  $R^3$  son ambos alquilo,  $R^2$  y  $R^4$  no son  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

Un experto en la técnica habitual entenderá inmediatamente que los compuestos proporcionados en el presente documento pueden tener una carga neta (por ejemplo, una carga neta positiva). En tales casos, se entiende que puede estar presente cualquier contraión apropiado (por ejemplo, cloro). Por ejemplo, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden estar presentes como una sal farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, por ejemplo, cuando el compuesto general o  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  contienen una carga positiva, un experto reconocerá inmediatamente que estará presente un compuesto aniónico o molécula donde el compuesto está en solución. Puede usarse cualquier compuesto aniónico o molécula aplicable como un contraión para los sustituyentes cargados positivamente, incluyendo, por ejemplo, cloruro, fluoruro, sulfuro, un sulfato, un carbonato, o un fosfato.

Cada  $R^{6A}$  y  $R^{8A}$  puede ser igual o diferente y cada uno puede ser independientemente hidrógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}^{10A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOR}^{10A}$ , alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido.

$R^{10A}$  puede ser alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo sin sustituir o sustituido.  $R^{10A}$  también puede ser alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  (por ejemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$  (por ejemplo,  $\text{C}_5\text{-C}_7$ ) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo  $\text{C}_5\text{-C}_8$  (por ejemplo,  $\text{C}_5\text{-C}_6$ ) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En ciertos compuestos de la divulgación,  $R^{10A}$  es alquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir.  $R^{10A}$  también puede ser alquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{10A}$  es un alquilo sin sustituir, tal como alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  sin sustituir (por ejemplo,  $-\text{CH}_3$  o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  sin sustituir).

En algunos compuestos de la divulgación, cada uno de  $R^{6A}$  y  $R^{8A}$  es independientemente hidrógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}^{10A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOR}^{10A}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  (por ejemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$  (por ejemplo,  $\text{C}_5\text{-C}_7$ ) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo  $\text{C}_5\text{-C}_8$  (por ejemplo,  $\text{C}_5\text{-C}_6$ ) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, uno o ambos de  $R^{6A}$  y  $R^{8A}$  están sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{6A}$  y  $R^{8A}$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  sustituido o sin sustituir (por ejemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o  $\text{C}_1\text{-C}_3$ ). En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{6A}$  y  $R^{8A}$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  sin sustituir (por ejemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sin sustituir o  $\text{C}_1\text{-C}_3$  sin sustituir).

En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{6A}$  y  $R^{8A}$  son hidrógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}^{10A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOR}^{10A}$ , alquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir.

En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{6A}$  y  $R^{8A}$  son independientemente hidrógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COOR}^{10A}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{COOR}^{10A}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  (por ejemplo,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$  sustituido con  $R^{11A}$  o sin sustituir (por ejemplo,  $\text{C}_5\text{-C}_7$ ), heterocicloalquilo sustituido con  $R^{11A}$  o sin



CH<sub>2</sub>COOR<sup>17A</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). R<sup>14A</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>10A</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10A</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir.

R<sup>17A</sup> puede ser un alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>17A</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>17A</sup> es alquilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir. R<sup>17A</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>14A</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

R<sup>7A</sup> puede ser hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -COOR<sup>10B</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10B</sup>, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido.

R<sup>10B</sup> puede ser alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>10B</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En ciertos compuestos de la divulgación, R<sup>10B</sup> es alquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir. R<sup>10B</sup> también puede ser alquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>10B</sup> es un alquilo sin sustituir, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub> o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>).

En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>7A</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -COOR<sup>10B</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10B</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>7A</sup> está sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>7A</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>7A</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sin sustituir).

En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>7A</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -COOR<sup>10B</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10B</sup>, alquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>11B</sup> o sin sustituir.

En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>7A</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>10B</sup>, -



o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir. En una variante,  $R^{13B}$  es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>17B</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>17B</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).  $R^{14B}$  es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>10B</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10B</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir.

$R^{17B}$  puede ser un alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo sin sustituir o sustituido.  $R^{17B}$  también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{17B}$  es alquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir.  $R^{17B}$  también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con  $R^{14B}$  o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

Cada  $R^{6B}$  y  $R^{8B}$  puede ser igual o diferente y cada uno puede ser independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -COOR<sup>10C</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10C</sup>, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido.

$R^{10C}$  puede ser alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo sin sustituir o sustituido.  $R^{10C}$  también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En ciertos compuestos de la divulgación,  $R^{10C}$  es alquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir.  $R^{10C}$  también puede ser alquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{10C}$  es un alquilo sin sustituir, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub> o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>).

En algunos compuestos de la divulgación, cada uno de  $R^{6B}$  y  $R^{8B}$  es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -COOR<sup>10C</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10C</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, uno o ambos de  $R^{6B}$  y  $R^{8B}$  están sin sustituir. En ciertos compuestos de la divulgación,  $R^{6B}$  y  $R^{8B}$  son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

En ciertos compuestos de la divulgación,  $R^{6B}$  y  $R^{8B}$  son hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -COOR<sup>10C</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10C</sup>, alquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{11C}$  o sin sustituir, arilo



ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>13C</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

- R<sup>13C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>17C</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>17C</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, alquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, 5 heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir. En ciertos compuestos de la divulgación, R<sup>13C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>17C</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>17C</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros 10 (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). R<sup>14C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>10C</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10C</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir.
- 15 R<sup>17C</sup> puede ser un alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>17C</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros) 20 miembros, arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>17C</sup> es alquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir. R<sup>17C</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>14C</sup> o sin 25 sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>14C</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).
- 30 R<sup>7B</sup> puede ser hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -COOR<sup>10D</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10D</sup>, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido.
- R<sup>10D</sup> puede ser alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o 35 sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>10D</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 40 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En ciertos compuestos de la divulgación, R<sup>10D</sup> es alquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir. R<sup>10D</sup> también puede ser alquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, 45 arilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>10D</sup> es un alquilo sin sustituir, tal como alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, -CH<sub>3</sub> o un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>).
- En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>7B</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -COOR<sup>10D</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10D</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin 50 sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>7B</sup> está sin sustituir. En ciertos compuestos de la divulgación, R<sup>7B</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).
- 55 En ciertos compuestos de la divulgación, R<sup>7B</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -COOR<sup>10D</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10D</sup>, alquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>11D</sup> o sin sustituir,



sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>13D</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>13D</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

R<sup>13D</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>17D</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>17D</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, alquilo sustituido con R<sup>14D</sup> 5 o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir. En ciertos compuestos de la divulgación, R<sup>13D</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>17D</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>17D</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido 10 con R<sup>14D</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). R<sup>14D</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOR<sup>10D</sup>, -CH<sub>2</sub>COOR<sup>10D</sup>, -CH<sub>2</sub>COOH, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o heteroarilo sin sustituir.

15 R<sup>17D</sup> puede ser un alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>17D</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>17D</sup> es alquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido 20 con R<sup>14D</sup> o sin sustituir. R<sup>17D</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>14D</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

30 R<sup>5A</sup> puede ser hidrógeno, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>5A</sup> es hidrógeno, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, 35 arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>5A</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos 40 compuestos de la divulgación, R<sup>5A</sup> es alquilo sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir. R<sup>5A</sup> también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), 45 heterocicloalquilo sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>18</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

50 R<sup>18</sup> es hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>18</sup> también puede ser hidrógeno, halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por 55 ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>18</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sustituido con R<sup>19</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>19</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>19</sup> o sin

sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{19}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{19}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{19}$  o sin sustituir.  $R^{18}$  también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con  $R^{19}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{19}$  o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con  $R^{19}$  o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>),  
 5 heterocicloalquilo sustituido con  $R^{19}$  o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con  $R^{19}$  o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con  $R^{19}$  o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

$R^{19}$  es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o  
 10 sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido.  $R^{19}$  también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por  
 15 ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{19}$  es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{20}$  o sin  
 20 sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir.  $R^{19}$  también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{20}$  o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

$R^{20}$  es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o  
 25 sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido.  $R^{20}$  también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por  
 30 ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{20}$  es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{21}$  o sin  
 35 sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir.  $R^{20}$  también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>  
 40 (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{21}$  o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

$R^{21}$  es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin  
 45 sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o un heteroarilo sin sustituir.

$R^{5B}$  puede ser hidrógeno, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin  
 50 sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. En algunos compuestos de la divulgación,  $R^{5B}$  es hidrógeno, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido,  
 55 compuestos de la divulgación,  $R^{5B}$  es alquilo sustituido con  $R^{18A}$  o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con  $R^{18A}$  o sin  
 sustituir, cicloalquilo sustituido con  $R^{18A}$  o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con  $R^{18A}$  o sin sustituir, arilo sustituido con  $R^{18A}$  o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con  $R^{18A}$  o sin sustituir.  $R^{5B}$  también puede ser alquilo C<sub>1</sub>-





- OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir. R<sup>19B</sup> también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>20B</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).
- 10 R<sup>20B</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>20B</sup> es alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>20B</sup> también puede ser
- 15 halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>20B</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>,
- 20 -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir. R<sup>20B</sup> también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>21B</sup> o sin
- 25 sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>21B</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).
- R<sup>21B</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin
- 30 sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o un heteroarilo sin sustituir.

- Cada R<sup>5D</sup> y R<sup>9B</sup> puede ser igual o diferente y cada uno puede ser independientemente hidrógeno, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>5D</sup> y R<sup>9B</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>5D</sup> y R<sup>9B</sup> también pueden ser independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo
- 35 sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>5D</sup> y R<sup>9B</sup> son alquilo sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir. R<sup>5D</sup> y R<sup>9B</sup>
- 40 también pueden ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>18C</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).
- 50 R<sup>18C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>18C</sup> es alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin
- 55 sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>18C</sup> también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-

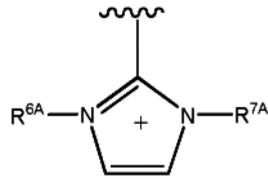
C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>18C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir, 5 cicloalquilo sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir. R<sup>18C</sup> también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por 10 ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>19C</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

R<sup>19C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o 15 sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>19C</sup> es alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>19C</sup> también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>- 20 C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>19C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con 25 R<sup>20C</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir. R<sup>19C</sup> también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo 30 sustituido con R<sup>20C</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros).

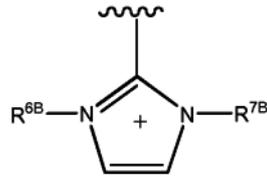
R<sup>20C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>20C</sup> es alquilo sin 35 sustituir o sustituido, heteroalquilo sin sustituir o sustituido, cicloalquilo sin sustituir o sustituido, heterocicloalquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido, o un heteroarilo sin sustituir o sustituido. R<sup>20C</sup> también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>- 40 C<sub>7</sub>) sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>20C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir, heteroalquilo sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir, cicloalquilo sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir, arilo sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir, o heteroarilo sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir. R<sup>20C</sup> también puede ser halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, - 45 OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heteroalquilo sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir de 2 a 10 miembros (por ejemplo, de 2 a 6 miembros), cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), heterocicloalquilo sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir de 3 a 8 miembros (por ejemplo, de 3 a 6 miembros), arilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir (por ejemplo, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>), o heteroarilo sustituido con R<sup>21C</sup> o sin sustituir de 5 a 8 miembros (por ejemplo, de 5 a 6 miembros). 50

R<sup>21C</sup> es halógeno, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, alquilo sin sustituir, heteroalquilo sin sustituir, cicloalquilo sin sustituir, heterocicloalquilo sin sustituir, arilo sin sustituir, o un heteroarilo sin sustituir.

En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>1</sup> es -C(X<sup>1</sup>)<sub>3</sub> y R<sup>3</sup> es -C(X<sup>3</sup>)<sub>3</sub>. En otros compuestos de la divulgación, R<sup>1</sup> es 55 es -COOR<sup>5A</sup> y R<sup>3</sup> es -COOR<sup>5B</sup>. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>1</sup> es

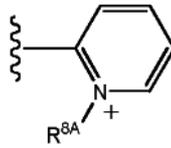


y R<sup>3</sup> es



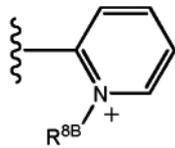
5

En otros compuestos de la divulgación, R<sup>1</sup> es

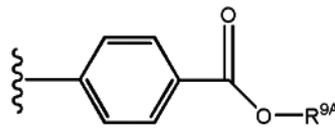


10

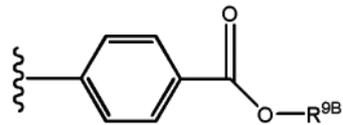
y R<sup>3</sup> es



15 En otros compuestos de la divulgación, R<sup>2</sup> es -C(X<sup>2</sup>)<sub>3</sub> y R<sup>4</sup> es -C(X<sup>4</sup>)<sub>3</sub>. En otros compuestos de la divulgación, R<sup>2</sup> es -COOR<sup>5C</sup> y R<sup>4</sup> es -COOR<sup>5D</sup>. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>2</sup> es



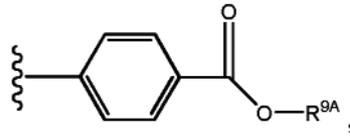
20 y R<sup>4</sup> es



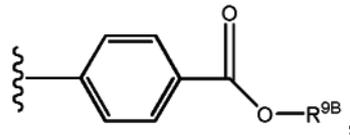
En algunos compuestos de la divulgación, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son flúor.

25

En compuestos más específicos de la divulgación, R<sup>1</sup> es -COOR<sup>5A</sup>, R<sup>3</sup> es -COOR<sup>5B</sup>, R<sup>2</sup> es



R<sup>4</sup> es

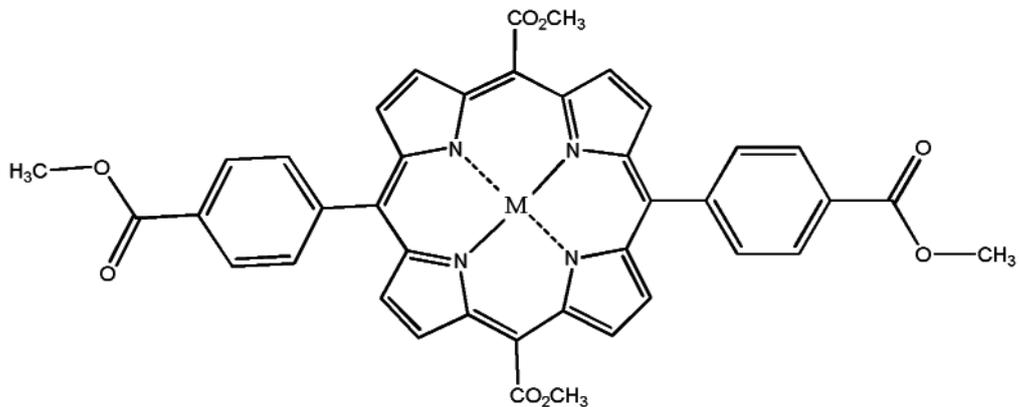


5

y R<sup>5A</sup>, R<sup>5B</sup>, R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, cada R<sup>5A</sup>, R<sup>5B</sup>, R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> puede ser igual o diferente, y cada uno puede ser independientemente un alquilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo sin sustituir), y particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente, hidrógeno, metilo sin sustituir, etilo sin sustituir o propilo sin sustituir.

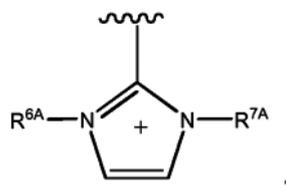
15

En ciertos compuestos de la divulgación, el compuesto de metaloporfirina tiene la fórmula:



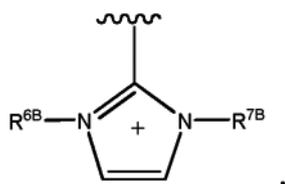
(IV).

20 En otros compuestos de la divulgación, R<sup>1</sup> es



R<sup>3</sup> es

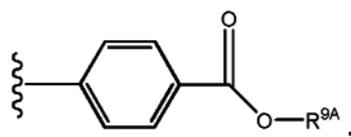
25



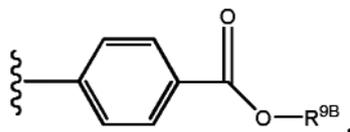
R<sup>2</sup> es

5

R<sup>4</sup> es



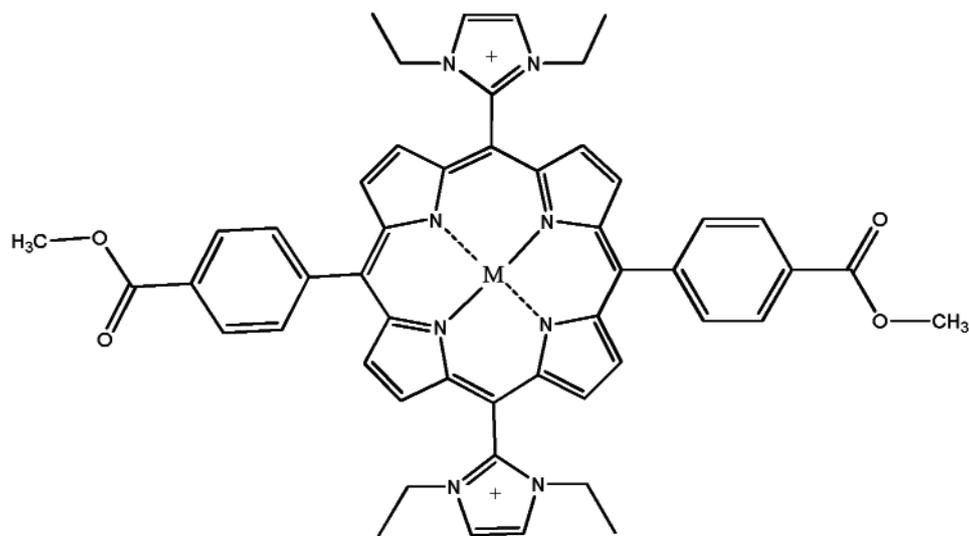
10



y

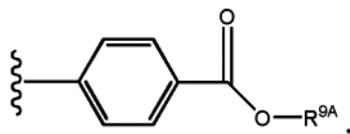
R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>7A</sup>, R<sup>7B</sup>, R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo sin sustituir). En algunos compuestos de la divulgación, cada R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>7A</sup>, R<sup>7B</sup>, R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> puede ser igual o diferente y cada uno puede ser independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente, un hidrógeno, metilo sin sustituir, etilo sin sustituir, o propilo sin sustituir.

20 En compuestos específicos de la divulgación, el compuesto de metaloporfirina puede tener la fórmula:

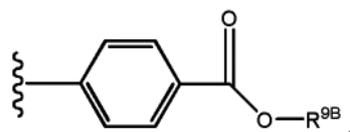


(V).

En otros compuestos de la divulgación, R<sup>1</sup> es -C(X<sup>1</sup>)<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es -C(X<sup>3</sup>)<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> es



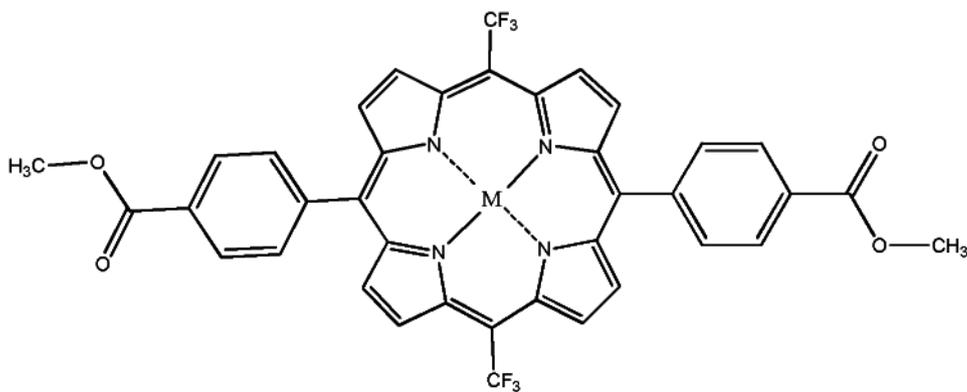
5 R<sup>4</sup> es



10 y R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>9A</sup> y R<sup>9B</sup> pueden ser independientemente particularmente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sin sustituir), más particularmente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir), más particularmente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente, hidrógeno, metilo sin sustituir, etilo sin sustituir, o propilo sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> son flúor.

15

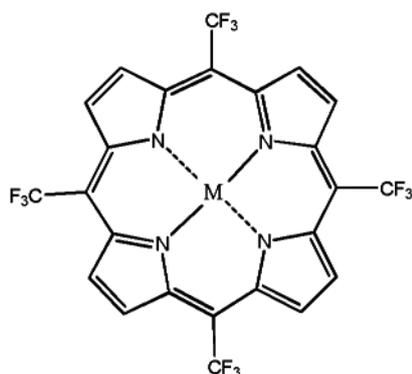
En un aspecto, el compuesto de metaloporfirina de la invención tiene la fórmula:



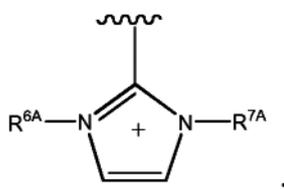
(VI).

20 En otros compuestos de la divulgación, R<sup>1</sup> es -C(X<sup>1</sup>)<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> es -C(X<sup>2</sup>)<sub>3</sub>, R<sup>3</sup> es -C(X<sup>3</sup>)<sub>3</sub> y R<sup>4</sup> es -C(X<sup>4</sup>)<sub>3</sub>. En algunos compuestos de la divulgación, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> y X<sup>4</sup> son flúor.

Un compuesto de metaloporfirina específico de la divulgación puede tener la fórmula:

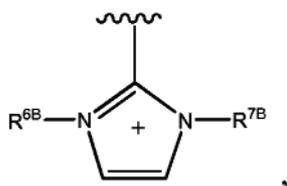


En otros compuestos específicos de la divulgación, R<sup>1</sup> es



5

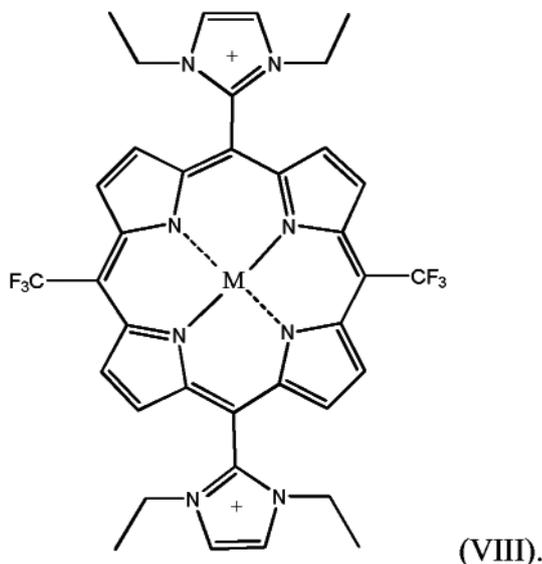
R<sup>3</sup> es



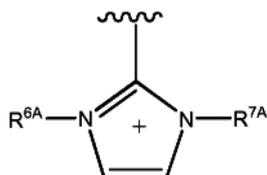
10

R<sup>2</sup> es -C(X<sup>2</sup>)<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> es -C(X<sup>4</sup>)<sub>3</sub>, y R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo sin sustituir). En algunos compuestos de la divulgación, cada R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>7A</sup> y R<sup>7B</sup> puede ser igual o diferente y cada uno puede ser independientemente un alquilo, y particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente, un hidrógeno, metilo sin sustituir, etilo sin sustituir, o propilo sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son flúor.

20 Un compuesto de metaloporfirina específico de la divulgación puede tener la fórmula:

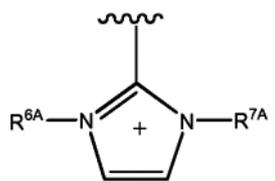


En otros compuestos específicos de la divulgación,  $R^1$  es



5

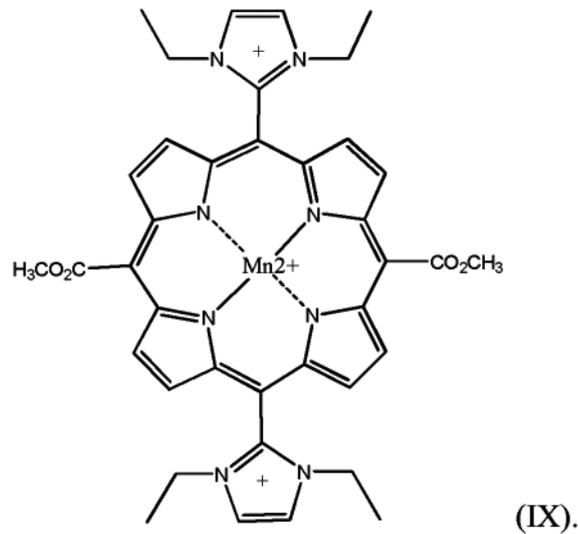
$R^3$  es



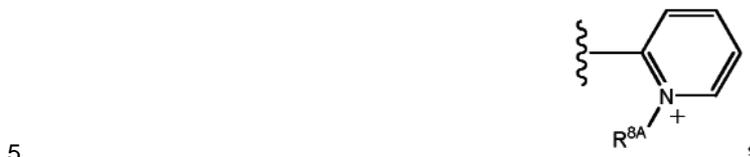
10

$R^2$  es  $-\text{COOR}^{5C}$ ,  $R^4$  es  $-\text{COOR}^{5D}$ , y  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{7A}$  y  $R^{7B}$  son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo sin sustituir). En algunos compuestos de la divulgación, cada  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{7A}$  y  $R^{7B}$  puede ser igual o diferente y cada uno puede ser independientemente un alquilo, y particularmente un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  sin sustituir), más particularmente un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$  sin sustituir), más particularmente un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  sin sustituir), e incluso más particularmente un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$  sin sustituir), e incluso más particularmente, un hidrógeno, metilo sin sustituir, etilo sin sustituir, o propilo sin sustituir.

20 Un compuesto de metaloporfirina específico de la divulgación puede tener la fórmula:



En otros compuestos específicos de la divulgación, R<sup>1</sup> es

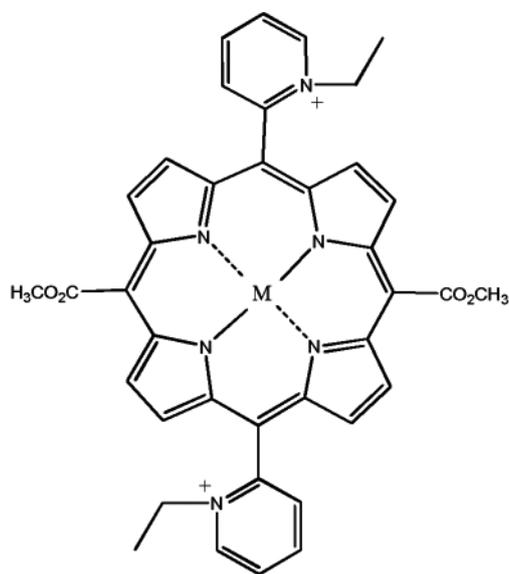


R<sup>3</sup> es

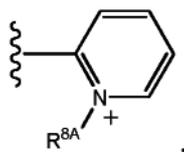


R<sup>2</sup> es -COOR<sup>5C</sup>, R<sup>4</sup> es -COOR<sup>5D</sup>, y R<sup>5C</sup>, R<sup>5D</sup>, R<sup>8A</sup> y R<sup>8B</sup> son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo sin sustituir). En algunos compuestos de la divulgación, cada R<sup>5C</sup>, R<sup>5D</sup>, R<sup>8A</sup> y R<sup>8B</sup> puede ser igual o diferente y cada uno puede ser independientemente un alquilo, y particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente, un hidrógeno, metilo sin sustituir, etilo sin sustituir, o propilo sin sustituir.

20 Un compuesto de metaloporfirina específico de la divulgación puede tener la fórmula:

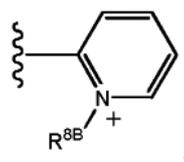


En otros compuestos específicos de la divulgación, R<sup>1</sup> es



5

R<sup>3</sup> es,

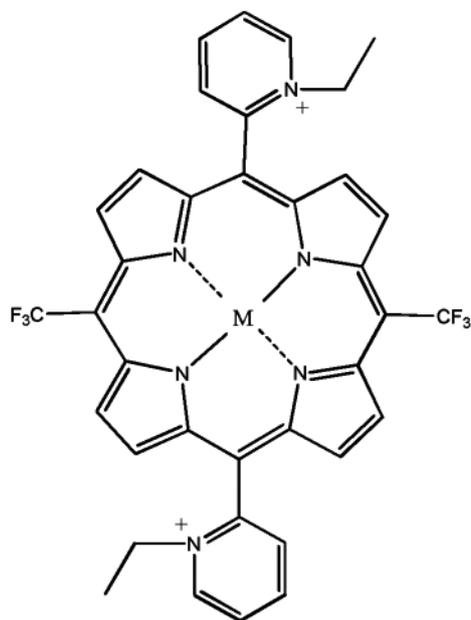


10

R<sup>2</sup> es -C(X<sup>2</sup>)<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> es -C(X<sup>4</sup>)<sub>3</sub>, y R<sup>8A</sup> y R<sup>8B</sup> son independientemente alquilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo sin sustituir). En algunos compuestos de la divulgación, R<sup>8A</sup> y R<sup>8B</sup> pueden ser un alquilo, y particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> sin sustituir), más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o sin sustituir (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sin sustituir), e incluso más particularmente, un hidrógeno, metilo sin sustituir, etilo sin sustituir, o propilo sin sustituir. En algunos compuestos de la divulgación, X<sup>2</sup> y X<sup>4</sup> son flúor.

Un compuesto de metaloporfirina específico de la divulgación puede tener la fórmula:

20



(XI).

En algunos compuestos de la divulgación, cada grupo sustituido descrito en los compuestos anteriores (por ejemplo, Fórmulas (I)-(III)) está sustituido con al menos un grupo de sustituyentes. Más específicamente, en algunos 5 compuestos de la divulgación, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, descrito en los compuestos anteriores (por ejemplo, Fórmulas (I)-(III)) está sustituido con al menos un grupo de sustituyentes. En otros compuestos de la divulgación, al menos uno de todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo de sustituyentes de tamaño limitado. Como alternativa, al menos uno o todos estos grupos están sustituidos con al menos un grupo de 10 sustituyentes inferiores.

En otras variantes de los compuestos que se han descrito anteriormente (por ejemplo, Fórmulas (I)-(III)) cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 20 miembros, cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 3 a 8 miembros. 15

En algunos compuestos de la divulgación, cada alquilo sustituido o sin sustituir es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o sin sustituir, cada heteroalquilo sustituido o sin sustituir es un heteroalquilo sustituido o sin sustituir de 2 a 8 miembros, 20 cada cicloalquilo sustituido o sin sustituir es un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o sin sustituir, y cada heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir es un heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir de 5 a 7 miembros.

### III. Compuestos y composiciones para su uso.

25 La invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo. El uso puede comprender administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto de porfirina descrito en el presente documento (por ejemplo, los compuestos de porfirina o metaloporfirina descritos en la Sección II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es una enfermedad neurodegenerativa aguda o crónica. En algunas 30 realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es un trastorno neurodegenerativo que es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades por priones, distonía, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistema, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedreich, epilepsia del lóbulo temporal, ictus, lesión cerebral traumática, o una encefalopatía mitocondrial.

35

Como se usa en este documento, el término "neuronal" o "neurona" se refiere a una o más células que son una unidad morfológica y funcional del cerebro, la columna vertebral y los nervios periféricos que consisten en cuerpos celulares nerviosos, dendritas y axones. Los tipos de células neuronales pueden incluir, pero sin limitación, un cuerpo celular nervioso típico que muestra una estructura interna, una célula horizontal del córtex cerebral, una célula de Martinotti, una célula bipolar, una célula unipolar, una célula de Purkinje, y una célula piramidal de la zona motora del córtex cerebral. Las células neuronales ejemplares pueden incluir, pero sin limitación, colinérgicas, adrenérgicas, noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas, glutaminérgicas, GABAérgicas y glicinérgicas.

Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad neurodegenerativa", "trastorno neurodegenerativo" o "enfermedad degenerativa" se define como una enfermedad o afección en la que hay una pérdida progresiva de neuronas o pérdida de la función neuronal. Por lo tanto, un trastorno neurodegenerativo o una enfermedad neurodegenerativa, como se usa en el presente contexto, debe ser obvio para un experto en la técnica, pero pretende incluir cualquier conducta o experiencia física o mental anormal en la que está implicada la muerte de células neuronales en la etiología del trastorno, o está afectada por el trastorno. Como se usa en este documento, las enfermedades neurodegenerativas incluyen trastornos que afectan a los sistemas nerviosos central y periférico, e incluyen tales afecciones como pérdida de memoria, ictus, demencia, trastornos de personalidad, pérdida gradual, permanente o episódica del control muscular. Los ejemplos de trastornos o enfermedades neurodegenerativas para los que puede usarse la invención actual incluyen preferiblemente, pero sin limitación, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Pick, enfermedades por priones, distonía, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistema, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedreich, epilepsia del lóbulo temporal, ictus, lesión cerebral traumática, encefalopatías mitocondriales, síndrome de Guillain-Barre, esclerosis múltiple, epilepsia, miastenia gravis, enfermedad desmielinizante idiopática crónica (CID), neuropatía, ataxia, demencia, neuropatía axonal crónica e ictus.

Como se usa en este documento, el término "neurodegeneración" se refiere a la pérdida progresiva o función de al menos una neurona o célula neuronal. Un experto en la técnica aprecia que el término pérdida progresiva puede referirse a muerte celular o apoptosis celular.

Como se usa en este documento, el término "pérdida de células neuronales" se refiere a la pérdida de células neuronales. La pérdida de células neuronales puede ser resultado de una predisposición genética, una disfunción congénita, apoptosis, evento isquémico, una lesión mediada inmune, inducida por radicales libres, inducida por productos químicos, o cualquier lesión que dé como resultado una pérdida de células neuronales, así como una pérdida progresiva de células neuronales.

La divulgación proporciona métodos para tratar la enfermedad de Parkinson en un sujeto administrando al sujeto que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto de metaloporfirina, un derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se usa en este documento, la expresión "enfermedad de Parkinson" se refiere a un trastorno neurológico caracterizado por rigidez muscular, temblor, bradicinesia y acinesia que está causado por la estimulación disminuida del córtex motor por los ganglios basales debido a una formación insuficiente y la acción de la dopamina en los receptores de dopamina en el cerebro. La expresión "enfermedad de Parkinson" incluye parkinsonismo progresivo crónico, parkinsonismo primario, parkinsonismo idiopático, parkinsonismo secundario inducido por fármacos, traumatismo u otros trastornos médicos y síndromes Parkinson-plus (por ejemplo, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, demencia con cuerpos de Lewy y atrofia olivopontocerebelosa).

Los métodos de inhibición de la degeneración neuronal pueden usarse para inhibir o prevenir la degeneración neuronal en pacientes recientemente diagnosticados con una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Parkinson) o en riesgo de desarrollar una nueva enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Parkinson). Por otro lado, los métodos de inhibición de la degeneración neuronal también pueden usarse para inhibir o prevenir adicionalmente la degeneración neuronal en pacientes que ya padecen, o tienen síntomas, de una enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Parkinson). La prevención de la degeneración neuronal incluye disminuir o inhibir la degeneración neuronal, que puede caracterizarse por una inhibición completa o parcial de la degeneración neuronal. Esto puede evaluarse, por ejemplo, mediante el análisis de la función neurológica.

#### IV. Composiciones Farmacéuticas

- En algunas realizaciones, los compuestos de metaloporfirina de la invención pueden formar parte de una composición farmacéutica. La composición farmacéutica incluye un compuesto de porfirina de la invención (por ejemplo, los compuestos de porfirina o de metaloporfirina descritos en las reivindicaciones) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (también denominado en el presente documento como un "compuesto de tratamiento"), y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas farmacéutica y fisiológicamente aceptables adecuadas para su administración enteral parenteral que no reaccionan de forma perjudicial con el agente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas (tal como solución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas y carbohidratos, tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa y polivinil pirrolidona. Dichas preparaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes adyuvantes, tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes y/o aromáticas y similares que no reaccionan de forma perjudicial con el agente activo.
- 15 En una realización, el compuesto de tratamiento (por ejemplo, los compuestos de porfirina o de metaloporfirina descritos en las reivindicaciones) forma parte de una composición farmacéutica, donde la composición farmacéutica comprende dicho compuesto de tratamiento y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica incluye un permeabilizante (por ejemplo, un salicilato, un ácido graso, o un quelante de metal).
- 20 La composición farmacéutica puede formularse por cualquier vía de administración, incluyendo vía enteral, oral, sublingual, bucal, parenteral, ocular, intranasal, pulmonar, rectal, intravaginal, transdérmica y tópica. La administración parenteral incluye, pero sin limitación, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, intraperitoneal, intraestromal, inyección intraarterial e infusión.
- 25 La composición farmacéutica puede formularse para liberación inmediata o liberación modificada, por ejemplo, liberación modificada, sostenida, extendida, retardada o pulsátil, usando métodos y excipientes conocidos.
- En una realización, la composición farmacéutica se formula como una composición tópica, una composición inyectable, un inhalador, una composición de liberación sostenida, o una composición oral. El compuesto de tratamiento se formula preferiblemente para su administración parenteral, por ejemplo, por inyección subcutánea. Si se usa administración subcutánea o un tipo alternativo de administración, los compuestos pueden derivarse o formularse de tal forma que tengan un perfil prolongado de acción.
- 35 En otra realización, la composición farmacéutica se formula como una micela peptídica, una micela dirigida, una forma de dosificación polimérica degradable, una microesfera porosa, una estructura polimérica, un liposoma, o un hidrogel.
- El compuesto de tratamiento puede formularse de acuerdo con métodos conocidos para preparar composiciones farmacéuticamente útiles. Una formulación ejemplar será una que sea un producto liofilizado estable que se reconstituya con un diluyente apropiado o una solución acuosa de alta pureza con vehículos, conservantes, excipientes o estabilizantes farmacéuticamente aceptables opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences 16<sup>a</sup> edición (1980)). La composición farmacéutica puede incluir un tampón farmacéuticamente aceptable para conseguir un pH adecuado para lograr estabilidad y para su administración.
- 45 Para la administración parenteral, el compuesto de tratamiento se formula en una forma inyectable de dosificación unitaria (solución, suspensión o emulsión) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, pueden añadirse uno o más agentes antimicrobianos farmacéuticamente aceptables, tales como fenol, m-cresol y alcohol bencílico.
- 50 En una realización, pueden añadirse una o más sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, cloruro sódico), azúcares (por ejemplo, manitol), u otros excipientes (por ejemplo, glicerina) para ajustar la resistencia iónica o la tonicidad.
- 55 La dosificación de la composición de la invención que se va a administrar puede determinarse sin demasiada experimentación y dependerá de diversos factores, incluyendo la naturaleza del agente activo (incluyendo si está unido a metal o sin metal), la vía de administración, el paciente, y el resultado que se quiere conseguir. Puede

esperarse que una dosificación adecuada de mimético que se va a administrar IV o por vía tópica esté en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 50 mg/kg/día, preferiblemente, de 0,1 a 10 mg/kg/día, más preferiblemente de 0,1 a 6 mg/kg/día. Para la administración en aerosol, se espera que las dosis estén en el intervalo de 0,001 a 5,0 mg/kg/día, preferiblemente, de 0,01 a 1 mg/kg/día. Las dosis adecuadas variarán, por ejemplo, con el compuesto 5 y con el resultado buscado.

La concentración de presentación mimética en una solución usada para tratar células/tejidos/órganos de acuerdo con los métodos de la invención también puede determinarse fácilmente y variará con el agente activo, la célula/tejido/órgano y el efecto buscado.

10

Ciertos aspectos de la invención pueden describirse en más detalle y el Ejemplo no limitante que se indica a continuación.

### Ejemplos

15

Los siguientes ejemplos ilustran ciertas realizaciones específicas de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención. También se incluyen ejemplos de referencia.

Las realizaciones en el presente documento se ilustran adicionalmente por los siguientes ejemplos y protocolos detallados. Sin embargo, los ejemplos pretenden meramente ilustrar las realizaciones y no han de interpretarse para limitar el alcance en el presente documento.

20

#### **Ejemplo 1. Optimización de las metaloporfirinas para el desarrollo clínico en enfermedad de Parkinson-AEOL11209**

25

La figura 1 muestra la concentración de AEOL11209 en el plasma (A) y cerebros (B) de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11209 (15 mg/kg) administrada por la vía intraperitoneal (i.p.) u oral (p.o.). Los puntos representan la media  $\pm$  S.E.M. Cada punto es el promedio de 3-4 animales.

30

**Análisis de pureza por espectrometría de masas:** Los análisis por espectrometría de masas de AEOL11209 revelaron un compuesto de masa apropiada en un único pico que confirma su pureza.

**Análisis farmacocinético en plasma y cerebro a través de la vía i.p. y p.o.:** a) Las concentraciones de plasma eran bajas pero alcanzables después de la administración i.p. pero no después de la administración p.o. b) La concentración de AEOL11209 en el cerebro después de una administración i.p. o p.o. era variable y relativamente baja. c) La solubilidad de AEOL11209 era una cuestión principal y necesitaba altas concentraciones de DMSO que hicieron enfermar a los animales.

35

**Enfoque alternativo:** Para sintetizar un análogo de AEOL11209 que sea más soluble en agua (AEOL1114B), determinar sus propiedades farmacocinéticas y eficacia en el modelo de ratón MPTP.

40

#### **Ejemplo de referencia 2. Optimización de las metaloporfirinas para el desarrollo clínico en enfermedad de Parkinson-AEOL11215**

45

La figura 2 muestra la concentración de AEOL11215 en el plasma de los ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11215 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. Los puntos representan la media  $\pm$  S.E.M. Cada punto es el promedio de 3-4 animales.

**Resultados:** AEOL11215 consiguió niveles moderados en el plasma después de una administración i.p. AEOL11215 no fue detectable de forma fiable en el cerebro tras una administración i.p. AEOL11215 no se detectó de forma fiable en plasma después de una administración p.o. en cualquier punto temporal.

50

**Enfoque alternativo:** Ensayar un compuesto alternativo de la biblioteca del Dr. Day, AEOL11203 que tiene cadenas laterales meso-sustituidas más cortas (véase a continuación).

55

#### **Ejemplo de referencia 3. Optimización de las metaloporfirinas para el desarrollo clínico en enfermedad de**

**Parkinson-AEOL11216**

La figura 3 muestra la concentración de AEOL11216 en el plasma (A) y cerebros (B) de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11216 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. y p.o. Los puntos representan la media + S.E.M. Las barras representan la media + S.E.M. n = 3-6 ratones por grupo. La figura 4 muestra los niveles de dopamina en el estriado (A) número de neuronas TH+ en la sustancia nigra pars compacta (B) de ratones C57BL/6 7 días después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL11216 15 mg/kg i.p. (1 h antes de MPTP y posteriormente a diario). Las barras representan la media + S.E.M. n = 3-6 ratones por grupo. La figura 5 muestra GSH, GSSG, relaciones GSH/GSSG y 3NT/Tyr en el mesencéfalo ventral de ratones C57/B6 24 horas después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL11216 i.p. (15 mg/kg x 3, a diario). Las barras representan la media + S.E.M. # p<0,01 frente a MPTP. Un factor, ANOVA, n = 6 ratones por grupo.

**Resultados:** AEOL11216 consiguió altas concentraciones de plasma después de una administración i.p. pero no después de una administración p.o. AEOL11216 penetró en el BBB y permaneció estable a más de 100 nM en el cerebro durante 24 h después de una administración i.p. AEOL11216 no impidió significativamente el agotamiento de dopamina estriatal inducido por MPTP después de una administración i.p. AEOL11216 protegió significativamente frente a la pérdida neuronal dopaminérgica inducida por MPTP en la sustancia nigra pars compacta después de una administración i.p. Las neuronas de dopamina (neuronas TH positiva) se contaron por un investigador cegado con respecto al tratamiento de ratones con métodos estereológicos. AEOL11216 protegió significativamente frente a una alteración inducida por MPTP de una relación GSH/GSSG y 3-NT/tirosina después de una administración i.p.

**Ejemplo de referencia 4. Optimización de las metaloporfirinas para el desarrollo clínico en enfermedad de Parkinson-AEOL11203**

Se ensayó la biodisponibilidad y eficacia de AEOL11203 para superar los problemas de solubilidad relacionados con AEOL11209 y una deficiente biodisponibilidad de AEOL11215. La figura 6 muestra la concentración de AEOL11203 en el plasma (A) y cerebros (B) de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11203 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. y p.o. Los puntos representan la media ± S.E.M. Cada punto es el promedio de 3-4 animales. La figura 7 muestra niveles de dopamina en el estriado de ratones C57BL/6 7 días después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL11203 15 mg/kg i.p o p.o. (1 h antes de MPTP y posteriormente a diario). Las barras representan la media + S.E.M. n = 6-8 ratones por grupo. La figura 8 muestra GSH, GSSG, relaciones GSH/GSSG y 3NT/Tyr en la SN de ratones C57/B6 24 horas después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL11203 i.p. (15 mg/kg x 3, a diario). Las barras representan la media + S.E.M. # p<0,01 frente a MPTP. Un factor, ANOVA, n = 6 ratones por grupo.

**Resultados:** Las propiedades de solubilidad de AEOL11203 fueron buenas. La concentración en el plasma después de una administración i.p. fue relativamente alta. AEOL11203 penetró el BBB y permaneció estable (>100 nM) en el cerebro durante 24 h después de una administración i.p. y ~50 nM en el cerebro durante 24 h después de una administración p.o. AEOL11203 consiguió concentraciones en plasma relativamente altas (~5 µM) después de la administración a través de la vía p.o. AEOL11203 mostró una protección estadísticamente significativa contra el empobrecimiento de dopamina estriatal inducido por MPTP mediante administración i.p. AEOL11203 protegió significativamente frente a un aumento de la relación GSH/GSSG y 3-NT/tirosina inducido por MPTP después de una administración i.p.

**Ejemplo 5. Optimización de las metaloporfirinas para el desarrollo clínico en enfermedad de Parkinson-AEOL1114**

Una pequeña cantidad de un compuesto alternativo (AEOL1114B) se sintetizó y se evaluó para superar los problemas de solubilidad asociados a AEOL11209. La figura 9 muestra la concentración de AEOL1114 en el plasma (A) y cerebros (B) de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL1114 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. o p.o. Los puntos representan la media + S.E.M. Cada punto es el promedio de 4 animales. La figura 10 muestra los niveles de dopamina en el estriado de ratones C57BL/6 7 días después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL1114B 15 mg/kg i.p o p.o. (1 h antes de MPTP y posteriormente a diario x 3). Las barras representan la media + S.E.M. n = 6 ratones por grupo. La figura 11 muestra GSH, GSSG, relaciones GSH/GSSG y 3NT/Tyr en el mesencéfalo ventral de ratones

C57/B6 24 horas después de la última inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL1114 i.p. o p.o. (15 mg/kg x 3, a diario). Las barras representan la media + S.E.M. #  $p < 0,01$  frente a MPTP. Un factor, ANOVA,  $n = 6$  ratones por grupo.

- 5 **Resultados:** AEOL1114 mostró propiedades de solubilidad favorables. Consiguió concentraciones en plasma muy altas ( $\sim 20 \mu\text{M}$ ) después de la administración a través de la vía i.p. y concentraciones en plasma relativamente buenas ( $2\sim 3 \mu\text{M}$ ) después de la administración a través de la vía p.o. AEOL1114 penetró el BBB y permaneció estable ( $>200 \text{ nM}$ ) en el cerebro durante 24 h después de la administración a través de tanto la vía i.p. como la vía p.o. AEOL1114 mostró una protección estadísticamente significativa frente al empobrecimiento de dopamina estriatal inducida por MPTP después de una administración tanto a través de la vía i.p. como de la vía p.o. AEOL1114 protegió significativamente frente a una alteración inducida por MPTP de una relación GSH/GSSG y 3-NT/tirosina después de una administración tanto a través de la vía i.p. como de la vía p.o.

15 **Ejemplo de referencia 6. Optimización de las metaloporfirinas para el desarrollo clínico en enfermedad de Parkinson-AEOL11256**

La figura 12 muestra la concentración de AEOL11256 en el plasma de ratones C57BL/6 en diferentes puntos temporales después de una única dosis de AEOL11256 (15 mg/kg) administrada por la vía i.p. o p.o. Los puntos representan la media + S.E.M. Cada punto es el promedio de 4 animales.

- 20 **Resultados:** Las concentraciones en plasma fueron relativamente bajas después de la administración i.p. y p.o. La concentración de AEOL11256 en el cerebro después de la administración i.p. o p.o. fue indetectable. La solubilidad de AEOL11256 fue una cuestión principal y necesitó altas concentraciones de DMSO que hicieron enfermar a los animales.

25 **Ejemplo 7. Efectos de compuestos AEOL en el metabolismo de MPTP**

La figura 13 muestra niveles estriatales de MPP+ en ratones 3 h después de MPTP (15 mg/kg, s.c.) en solitario o en presencia de AEOL11207, 11203, 11256 y 1114B (15 mg/kg, i.p.) administrados 1 h antes del tratamiento de MPTP.

- 30 Las barras representan la media + S.E.M.  $n = 4\text{-}6$  ratones por grupo. Como se indicó en el gráfico anterior, ninguno de los compuestos AEOL ensayados alteró los niveles de MPP+ en el estriado lo que sugería una falta de efecto en el metabolismo de MPTP.

35 **Ejemplo 8. Optimización de las metaloporfirinas para el desarrollo clínico en enfermedad de Parkinson**

Como se analiza, los compuestos como se muestra en la figura 14 mostraron una biodisponibilidad desfavorable *in vivo* y/o una solubilidad deficiente. El intento de mejorar adicionalmente la eficacia de AEOL11207 por meso-sustitución de los grupos -CF<sub>3</sub> en las cuatro posiciones fue insatisfactoria en base a la deficiente biodisponibilidad oral (figura 12). Sin embargo, los intentos de superar la farmacocinética desfavorable o la biodisponibilidad oral de AEOL11209 y AEOL11215 fueron exitosos. Como se muestra en la figura 15, el acortamiento de las cadenas laterales de AEOL11215 con respecto a las cadenas laterales carboxi metilo se cumplió con éxito. AEOL11203 muestra una buena biodisponibilidad cerebral tras la administración i.p. y p.o. y una eficacia prometedora en el modelo de ratón MPTP.

- 45 La evaluación de AEOL11209 mostró una deficiente biodisponibilidad muy probablemente debido a problemas de solubilidad. Como se muestra en la figura 16, la estructura de AEOL11209 tiene dos grupos aldehído meso-sustituidos que se presume que reaccionan con macromoléculas celulares haciendo que se absorban mal a través del tracto gastrointestinal. En base a la estructura de AEOL11207, se planteó la hipótesis de que la sustitución de dos grupos -CF<sub>3</sub> en la estructura AEOL11209 mejorará la biodisponibilidad y optimizará la eficacia. Esta estrategia se cumplió con éxito demostrando buenas propiedades farmacocinéticas, penetración cerebra, biodisponibilidad oral y eficacia contra estrés oxidativo inducido por MPTP de AEOL 1114B.

50 **Ejemplo 9. Eficacia frente a la toxicidad de MPTP por recuento celular estereológico y evaluación de la neurotoxicidad que surge potencialmente de la acumulación de manganeso.**

55 **Enfoque Experimental**

**Evaluación de neuronas de tirosina hidroxilasa (TH):** Las secciones seriadas mesencefálicas de 30  $\mu\text{M}$  de flotación libre se procesaron con anticuerpos frente a TH para inmunohistoquímica (Vector Laboratories) y se contratiñeron con violeta de cresilo. El número total de neuronas TH y teñidas con violeta de cresilo en SNpc se cuenta estereológicamente con el software STEREO INVESTIGATOR.

5

**Análisis estereológico e inmunohistoquímica de TH:** Las secciones de 40  $\mu\text{m}$  que incluyen toda la SN pars compacta (SNpc) de bregma de -2,60 a -3,80 mm se somete a inmunotinción con un anticuerpo de conejo para TH (Chemicon, Temecula, CA) usando el método ABC (ABC Elite Kit, Vector Laboratories, Burlingame, CA). El número de neuronas TH positiva se cuantifica usando el software stereo investigator (MicroBrightfield, Williston, VT) mediante un método que se ha descrito previamente (West, Trends in Neurosciences 22: 51-61, 1999; Liang y col., J Neurosci 27: 4326-4333, 2007).

10

El **análisis estadístico** de los parámetros anteriores se realiza usando un ANOVA de un factor con ensayo de comparación múltiple de Tukey.

15

**Determinar los efectos adversos potenciales de compuestos AEOL112 debido a una liberación de manganeso:** Las metaloporfirinas usadas aquí tienen manganeso como el centro de metal para catalizar reacciones redox. Aunque las porfirinas mangánicas son extremadamente estables, es decir, se ha descubierto que mantienen el manganeso quelado incluso en presencia de cantidades milimolares de EDTA (Day y col., Arch Biochem Biophys 347: 256-262, 1997) y se ha descubierto que varios de estos compuestos son seguros y eficaces cuando se usan tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* de neurodegeneración (Patel y Day, Trends Pharmacol Sci 20: 359-364, 1999), existe la posibilidad de que la presencia crónica de estos compuestos pueda dar como resultado la liberación de manganeso de anillos de porfirina y una neurotoxicidad basada en manganeso. Por lo tanto, es importante medir cualquier manganeso libre en el cerebro y déficits conductuales indicativos de la acumulación de manganeso en los cerebros de ratones tratados con AEOL112. Dado que la acumulación de manganeso representa un problema, se planea medir los niveles de manganeso y los efectos conductuales después del protocolo experimental usado para la neurotoxicidad de MPTP (es decir 1 semana de inyección).

25

**Enfoque experimental:** Los ratones (6-10 por grupo x 3 grupos, control + compuestos, es decir, AEOL11207, AEOL1114B y AEOL11203) se tratan con cada compuesto a través de la vía p.o. de manera idéntica al tratamiento de fármacos para la evaluación de la pérdida inducida por MPTP de células TH+, es decir, una vez al día durante 7 días. Al final del periodo de 1 semana, los ratones se someten a ensayos conductuales (véase a continuación). Tras la finalización del ensayo conductual, los ratones se sometieron a eutanasia y se recogieron el cerebro, sangre, riñones e hígados para la determinación de los niveles de manganeso por espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente. El régimen de dosificación se selecciona basándose en el Objetivo 2a.

35

**Ensayo de concentración de manganeso:** Las muestras tisulares de ratones se miden por espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICPMS) por WCAS que es un método analítico altamente sensible para el análisis de metales traza.

40

**Evaluación conductual.** La función neuroconductual tras el tratamiento con los compuestos AEOL112 se evalúa usando el ensayo de campo abierto y el rotarod acelerado. Ambas pruebas proporcionan una evaluación sencilla de los niveles generales de actividad en ratones. El ensayo de campo abierto no sólo proporciona la actividad locomotora bruta, sino también los hábitos de exploración en los ratones. Una evaluación durante varios días permite una habituación al entorno que se va a evaluar.

45

**Ensayo de campo abierto:** El ensayo se realiza en ratones tratados con compuestos AEOL o vehículo. La evaluación se realiza durante 2-4 días en un recinto cuadrado montado dentro de cubiertas de plexiglás a prueba de sonido especialmente diseñadas. Cada día se pone un ratón en el centro del recinto de campo abierto y se deja que se mueva libremente durante aproximadamente 20-60 minutos mientras que se rastrea por un sistema de seguimiento automatizado.

50

La **evaluación de la conducta motora mediante la prueba de rotarod acelerado** sigue el protocolo de Hamm y col. (Ferret y col., Hepatology 33: 1173-1180, 2001). La prueba del Rotarod se realiza usando un rotarod automatizado (Ugo Basile, Comerio, Italia) después de AEOL o inyecciones de vehículo. Los animales se ensayan en dos ensayos diarios consecutivos (1 hora de diferencia) con un modo acelerado (15, 20, 25, 30, 35 y 40 rpm) en 240 segundos durante un total de 5 días. Se registró la latencia media de caídas de la caminadora. Los ratones

55

incapaces de agarrarse a la caminadora giratoria reciben un valor de latencia de 0 s.

Estos estudios determinan si los compuestos AEOL112 aumentaron los niveles de manganeso libres en los tejidos y si esto da como resultado cualquier efecto adverso indicativo de la toxicidad del manganeso en ratones, es decir, cambios en la exploración el ensayo de campo abierto o la latencia en la prueba de rotarod. Es poco probable que las porfirinas magnánicas liberen algún manganeso libre debido a las siguientes razones. 1). Son extremadamente estables, es decir, se ha descubierto que mantienen el manganeso quelado incluso en presencia de cantidades milimolares de EDTA (Day y col., Arch Biochem Biophys 347: 256-262, 1997). 2). Se descubrió que varios de estos compuestos eran seguros y eficaces al usarse tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* de neurodegeneración. 3). Pueden medirse sin cambios en la orina.

Los estudios propuestos validan la utilidad de tres metaloporfirinas lipófila principales adicionales en un modelo animal bien aceptado de parkinsonismo. Estos estudios optimizan la clase de glioxilato de metaloporfirinas para identificar el mejor candidato de fármaco para el desarrollo clínica de EP. Estos estudios definen específicamente los siguientes parámetros: 1) Perfiles farmacocinéticos de plasma y cerebro de estos dos compuestos con buena biodisponibilidad y 2) propiedades antioxidantes en el modelo de ratón de MPTP. Para determinar si la acumulación de manganeso de las metaloporfirinas posee un riesgo de efectos conductuales adversos, los niveles de manganeso en el cerebro se determinan junto con el ensayo conductual después de la dosificación con AEOL11207, AEOL1114B, AEOL11203 y AEOL11216.

**Ejemplo 10. AEOL1114B impidió la pérdida inducida por MPTP de neuronas dopaminérgicas.**

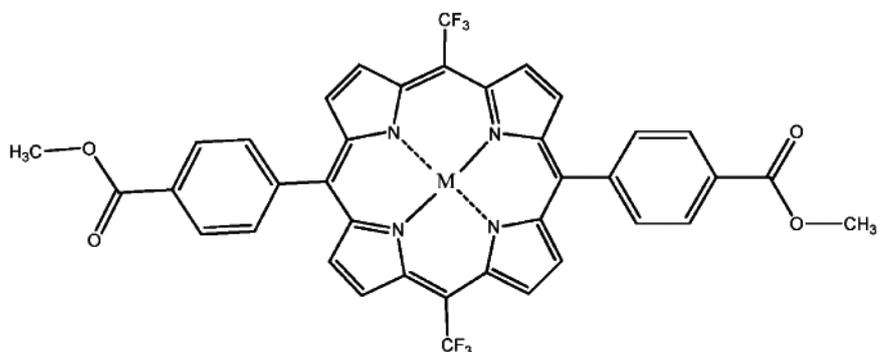
La figura 17 muestra recuentos celulares tirosina hidroxilasa positiva (TH+) indicativos de la viabilidad de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra pars compacta de ratones C57BL/6 7 días después de la inyección de MPTP (15 mg/kg x 3, s.c., intervalos de 24 h) en solitario o en presencia de AEOL1114B 15 mg/kg i.p o p.o. (1 h antes de MPTP y posteriormente a diario x 3). Las barras representan la media + S.E.M. n = 6. Los datos demuestran que AEOL1114B impide la pérdida inducida por MPTP de neuronas de dopamina TH+ en la sustancia nigra pars compacta al administrarse a través de la vía oral o i.p.

**Ejemplo 11. Ensayo conductual después de la dosificación de los ratones con AEOL11207, AEOL1114B o AEOL11203 (control positivo de MnCl<sub>2</sub>).**

Los ratones (6 por grupo) se dividieron en 5 grupos tratados con AEOL11207, AEOL11203, AEOL1114B, MnCl<sub>2</sub> (todo el compuesto disuelto en DMSO al 5 %) o DMSO al 5 % en solitario con 15 mg/kg i.p. a diario durante un periodo de 7 días. Al final del tratamiento, se realizaron ensayos conductuales en los ratones en campo abierto y prueba de rotorod acelerado 3-4 h después de la última inyección. La figura 18 muestra que no se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre cualquier grupo en ambos ensayos conductuales.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



(VI),

5

donde,

M es un metal.

10

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde M es un ión metálico.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde M se selecciona del grupo que consiste en manganeso, hierro, cobalto, cobre, níquel, cinc, cromo, aluminio y magnesio.

15

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde M es manganeso.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquier reivindicación anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20

6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de la reivindicación 5, para su uso como un producto farmacéutico.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición de la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento de un trastorno neurodegenerativo.

25

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho trastorno neurodegenerativo es una enfermedad neurodegenerativa aguda o crónica.

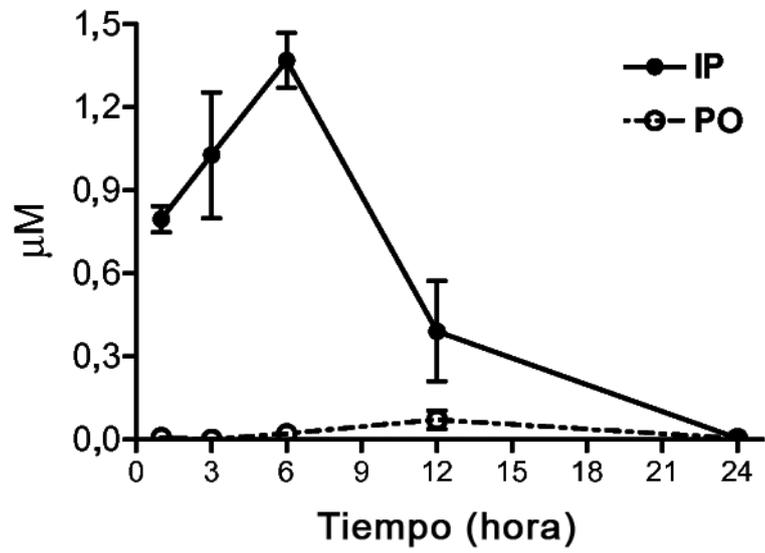
30

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades por priones, distonía, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistema, parálisis supranuclear progresiva, ataxia de Friedreich, epilepsia del lóbulo temporal, ictus, lesión cerebral traumática, o una encefalopatía mitocondrial.

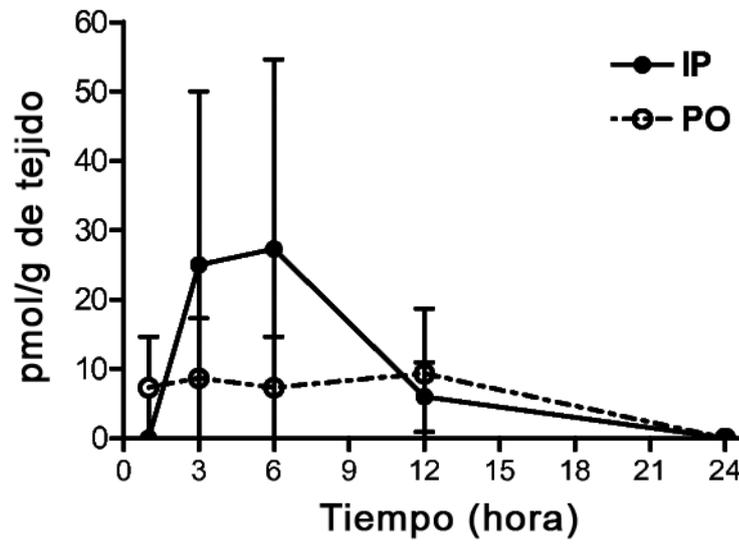
35

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho trastorno neurodegenerativo es enfermedad de Parkinson.

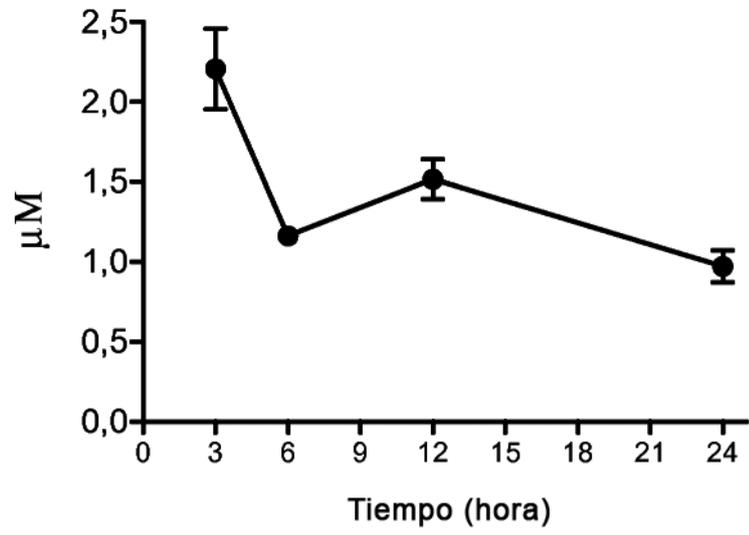
**Fig. 1A**



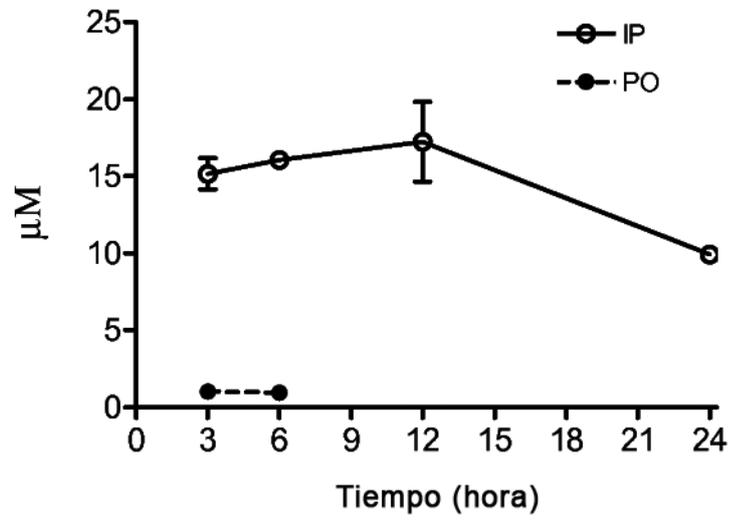
**Fig. 1B**



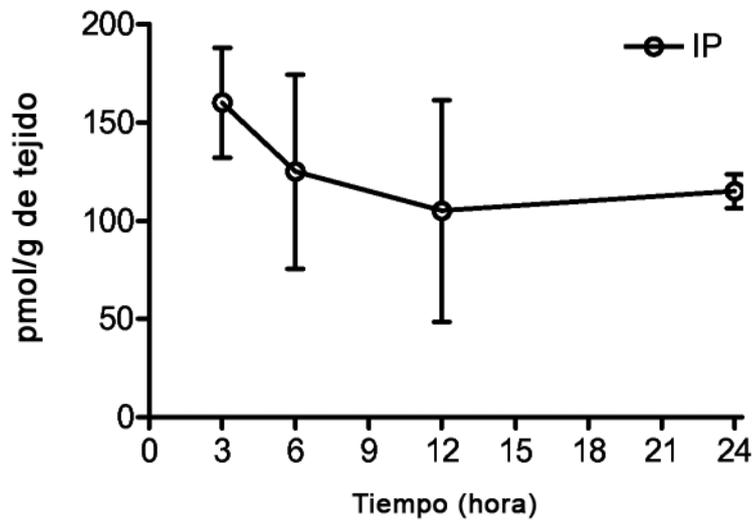
**Fig. 2**



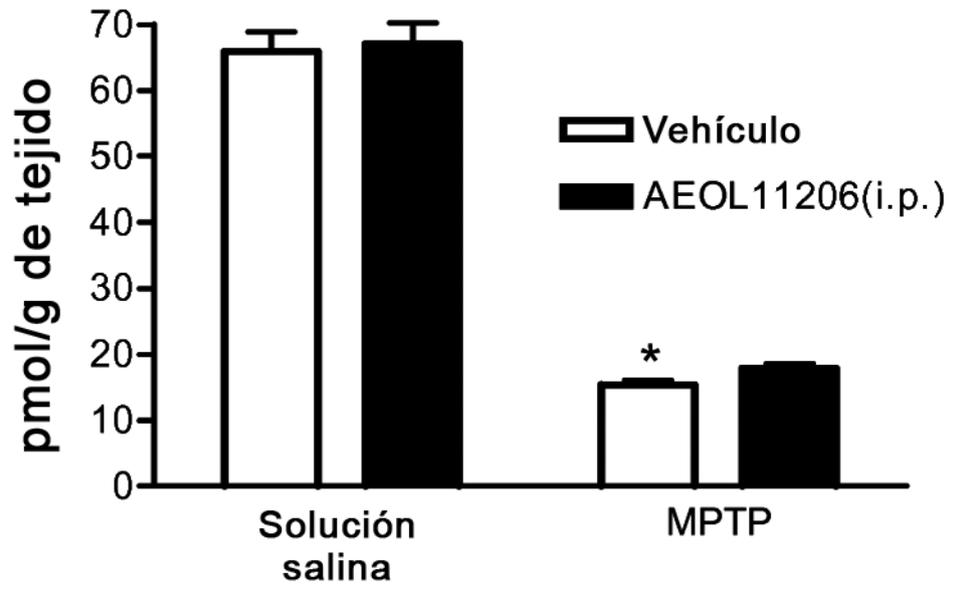
**Fig. 3A**



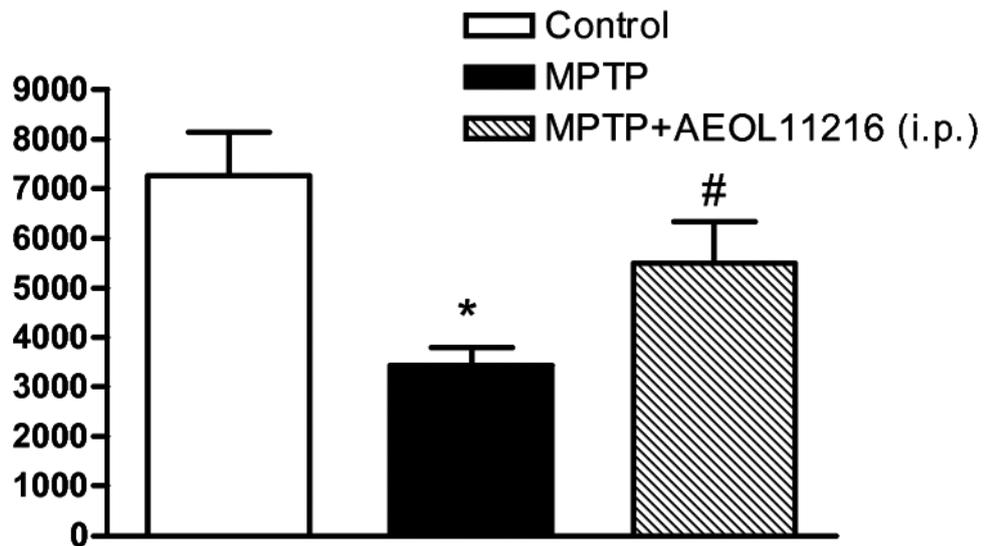
**Fig. 3B**



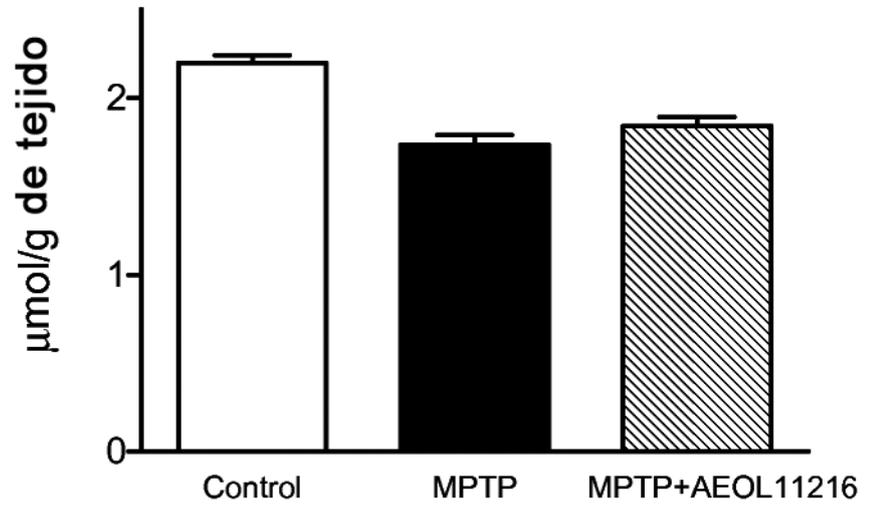
**Fig. 4A**



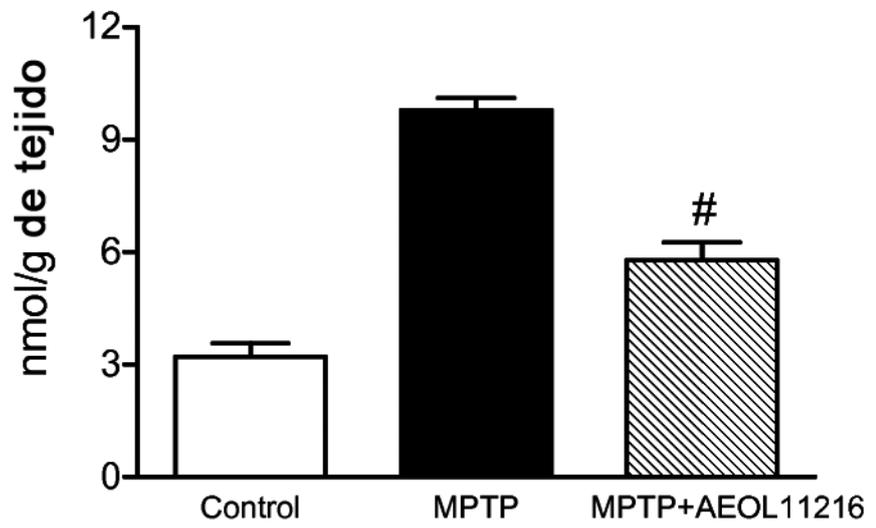
**Fig. 4B**



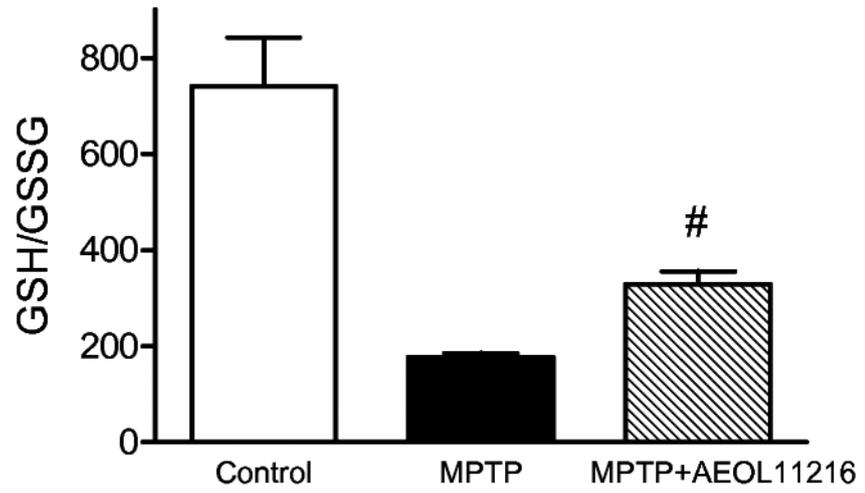
**Fig. 5A**



**Fig. 5B**



**Fig. 5C**



**Fig. 5D**

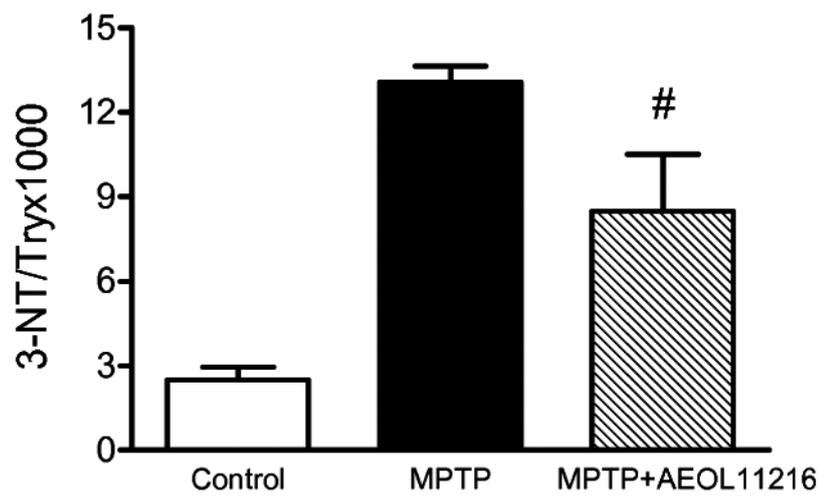


Fig. 6A

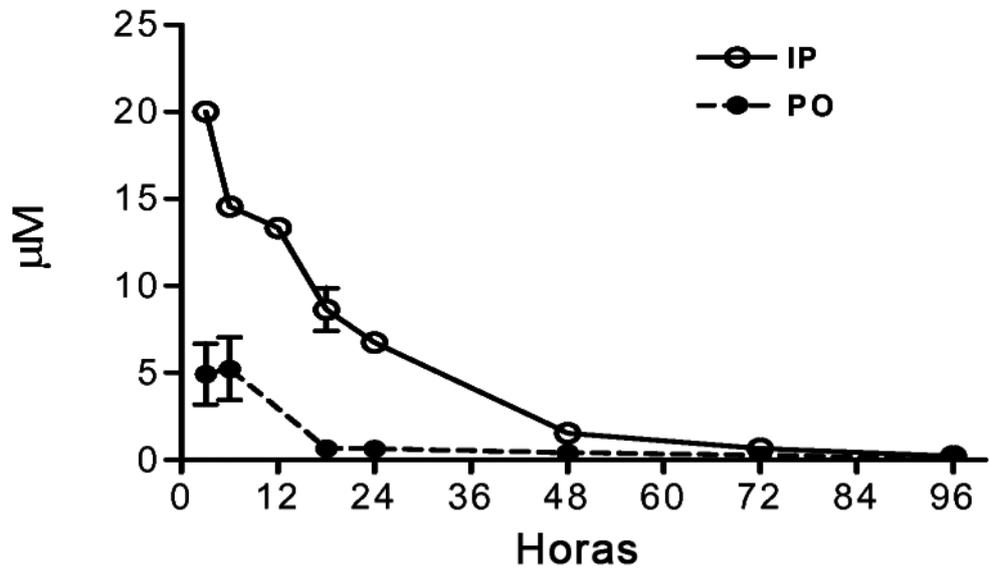
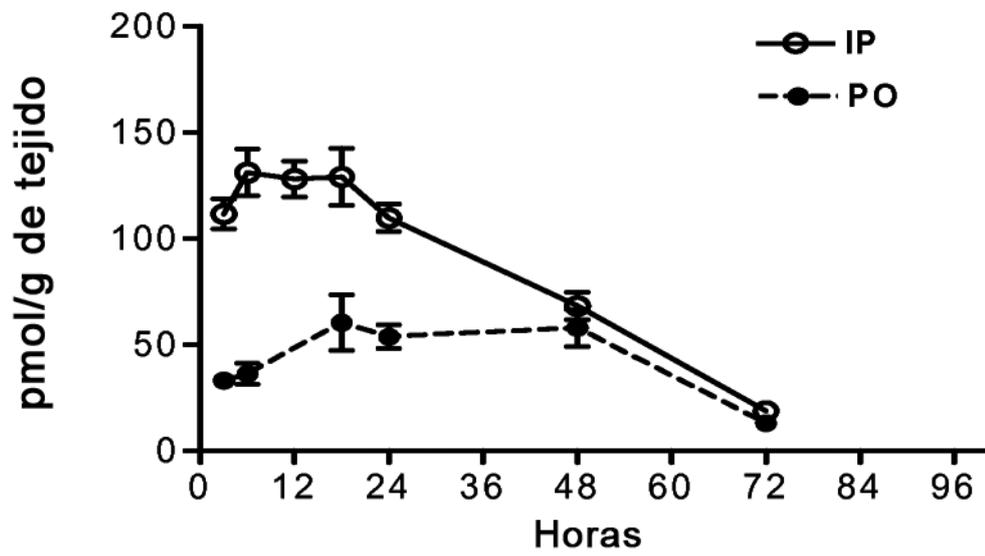
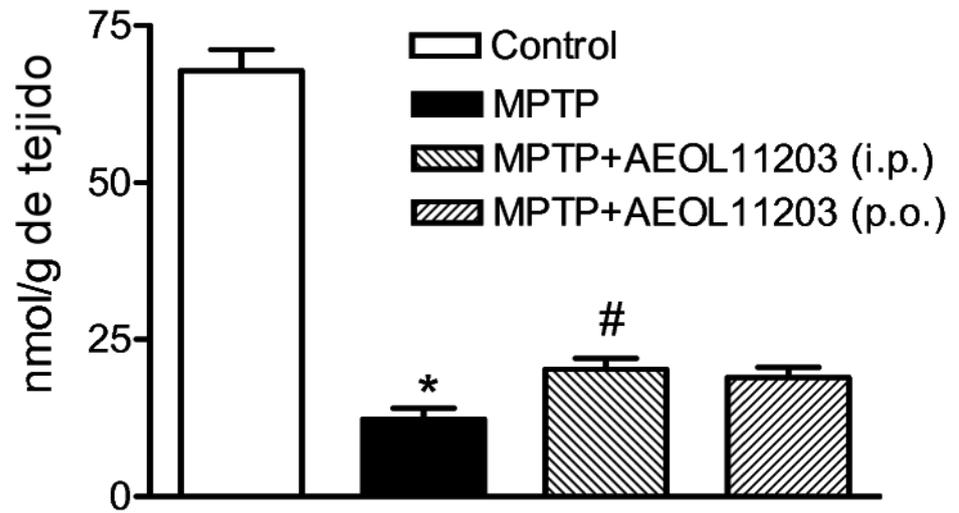
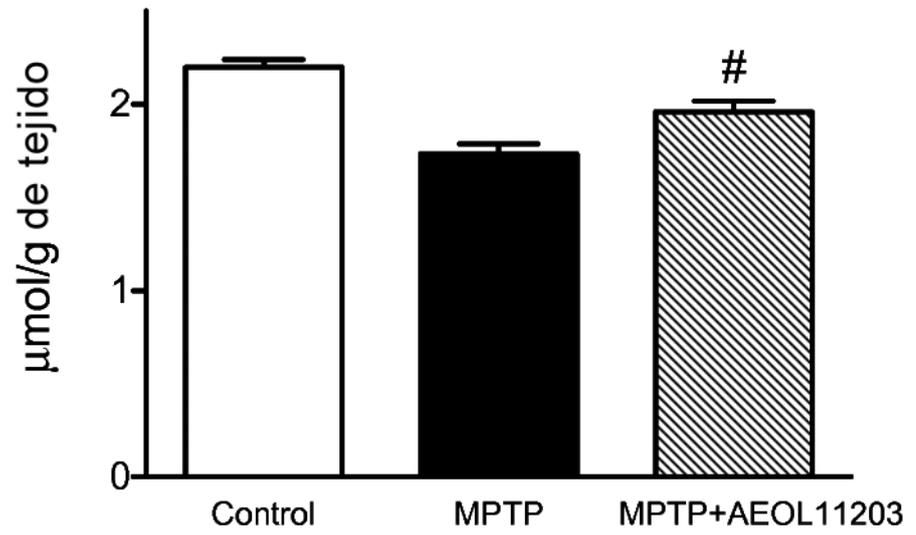


Fig. 6B

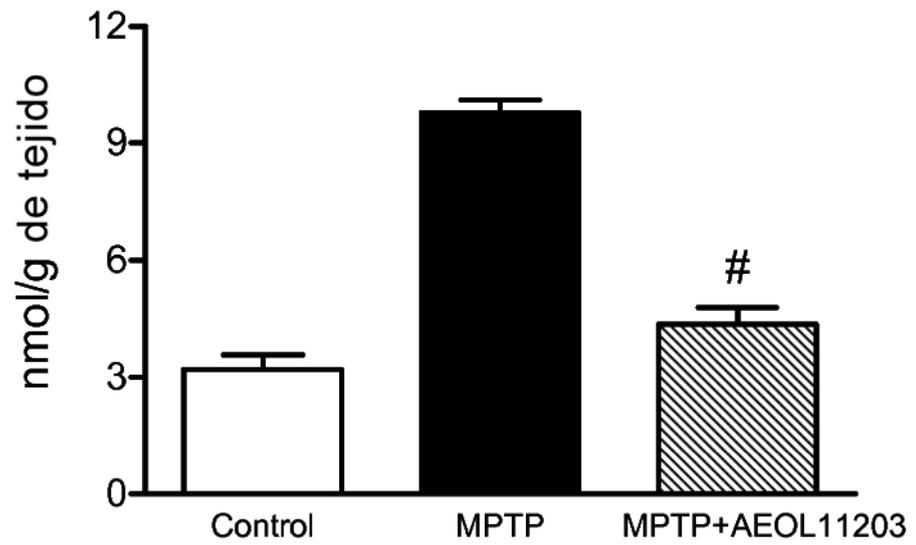


**Fig. 7**

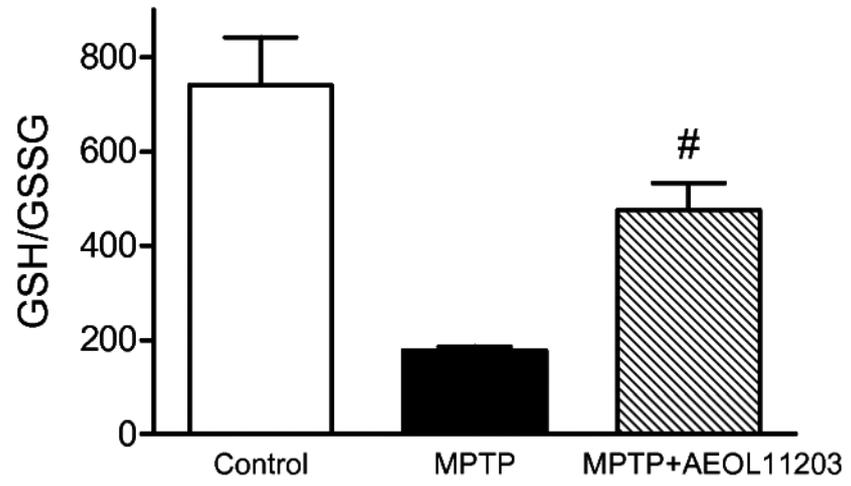
**Fig. 8A**



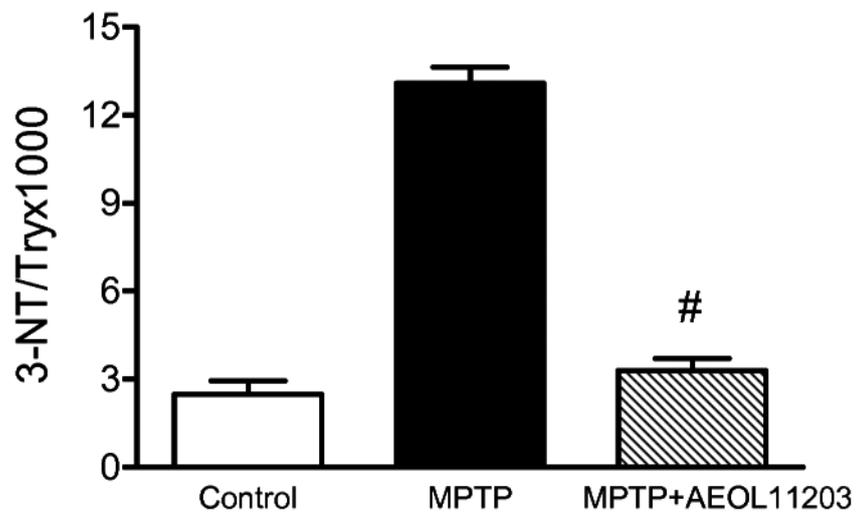
**Fig. 8B**



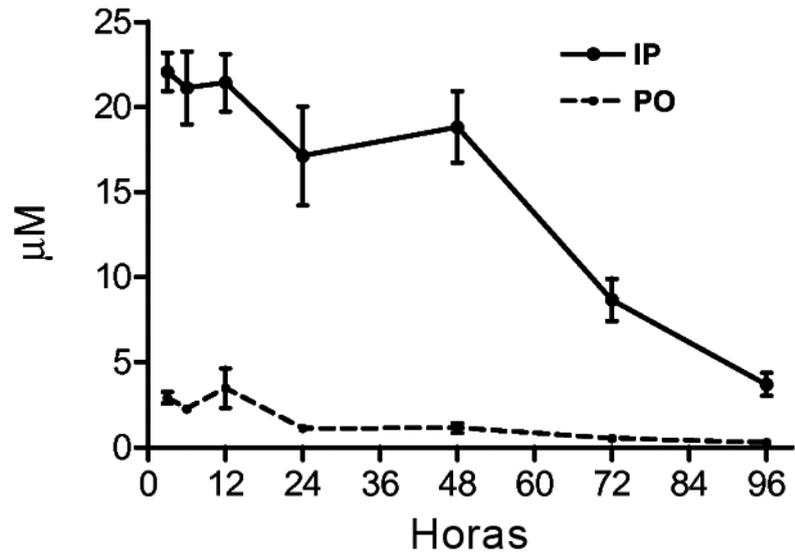
**Fig. 8C**



**Fig. 8D**



**Fig. 9A**



**Fig. 9B**

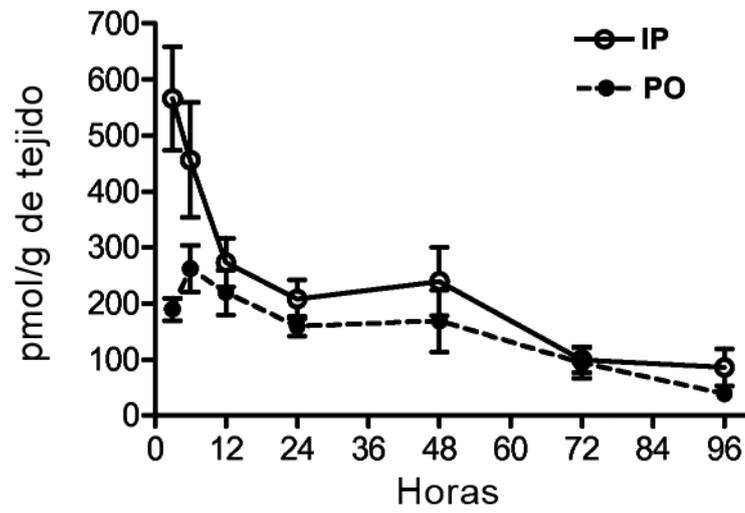
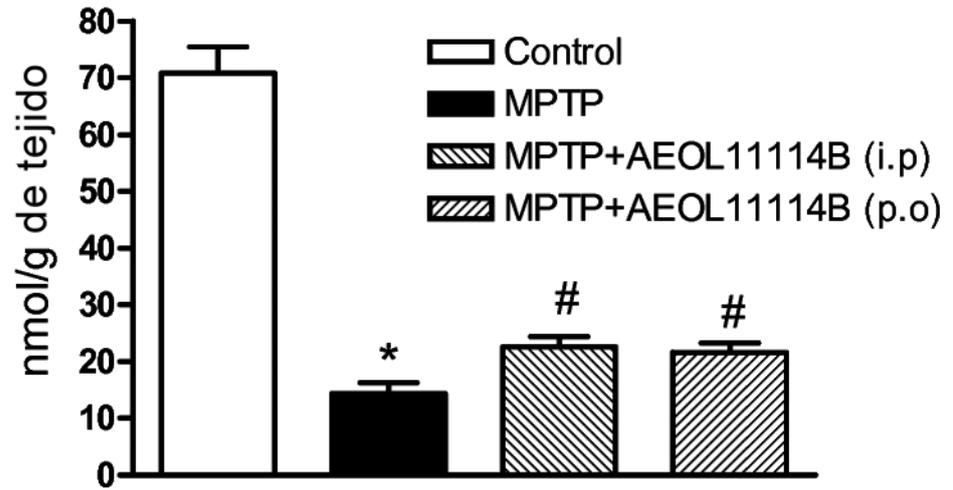
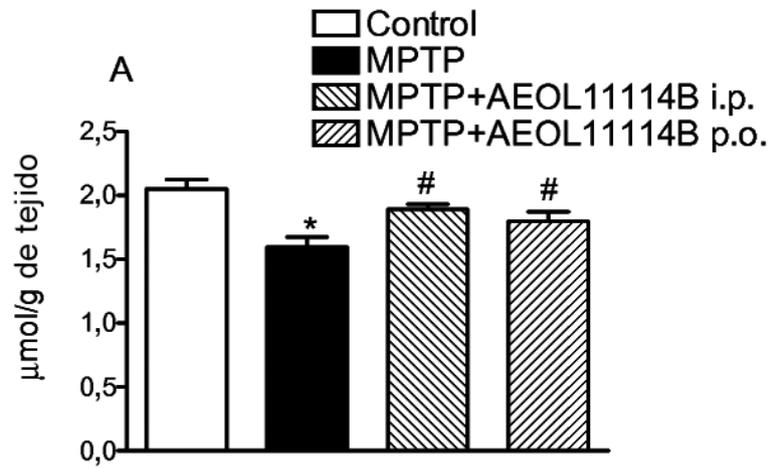


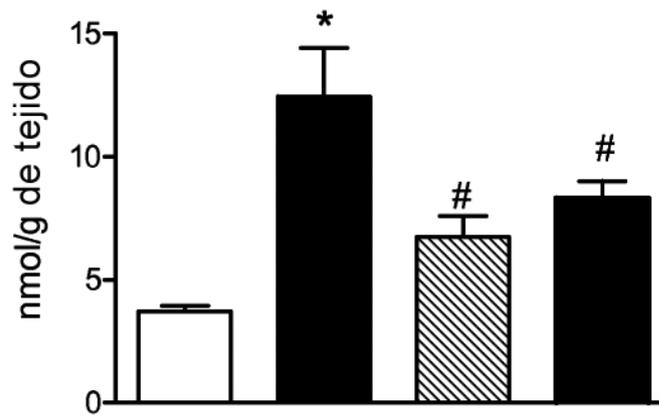
Fig. 10



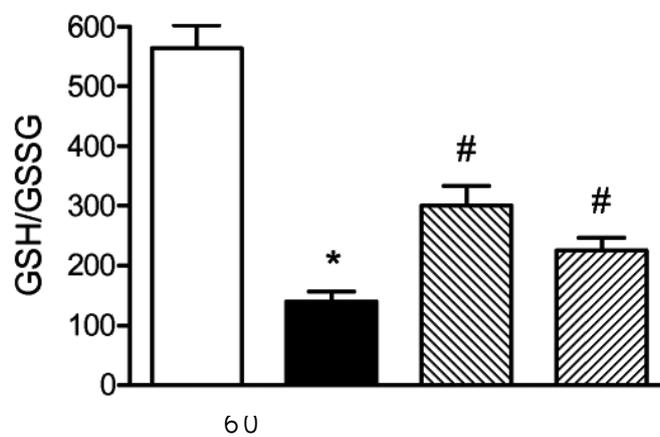
**Fig. 11A**



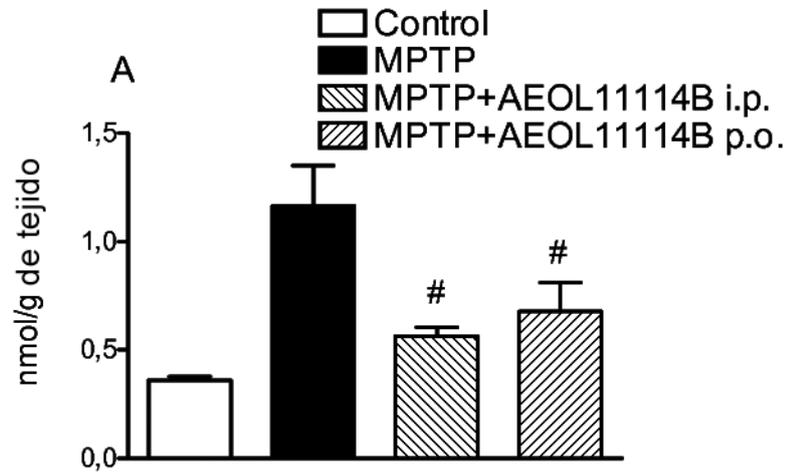
**Fig. 11B**



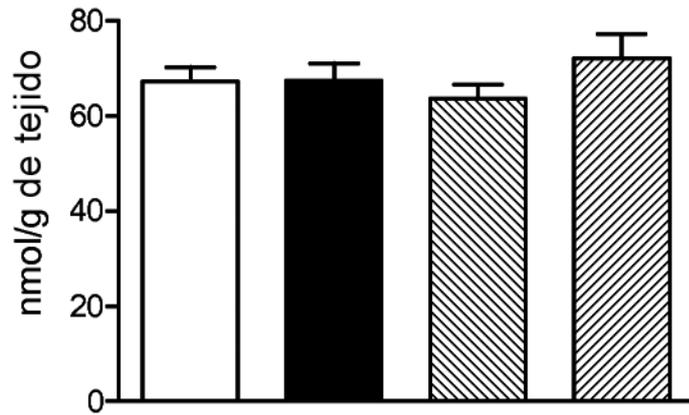
**Fig. 11C**



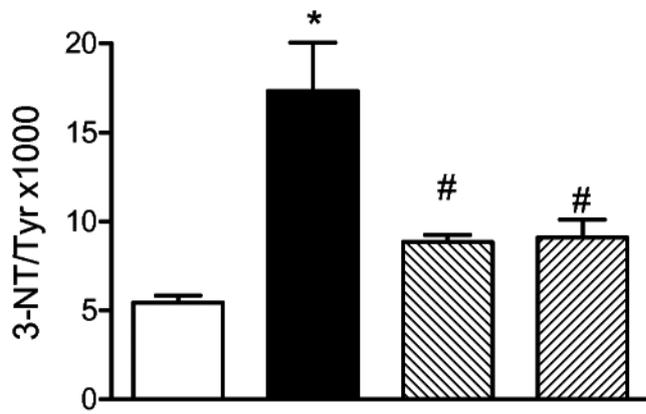
**Fig. 11D**



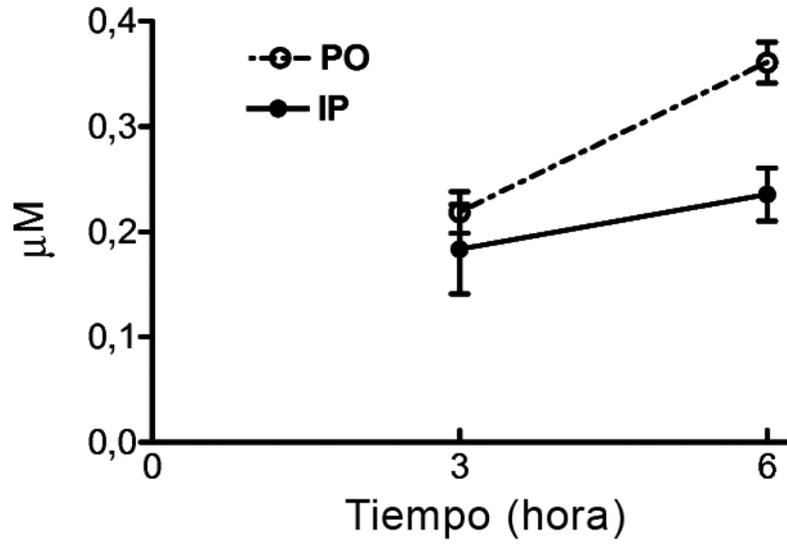
**Fig. 11E**



**Fig. 11F**



**Fig. 12**



**Fig. 13**

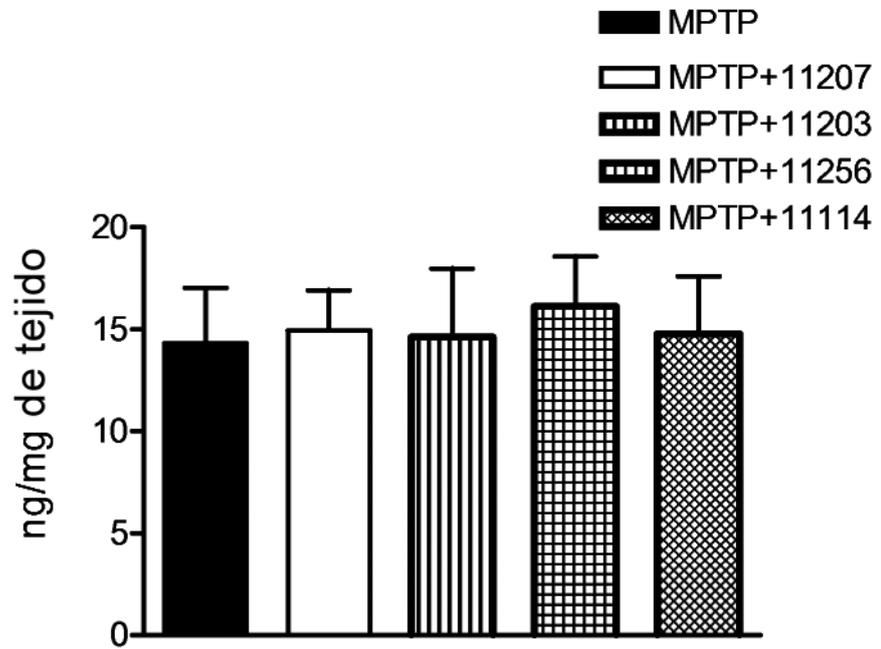


Fig. 14

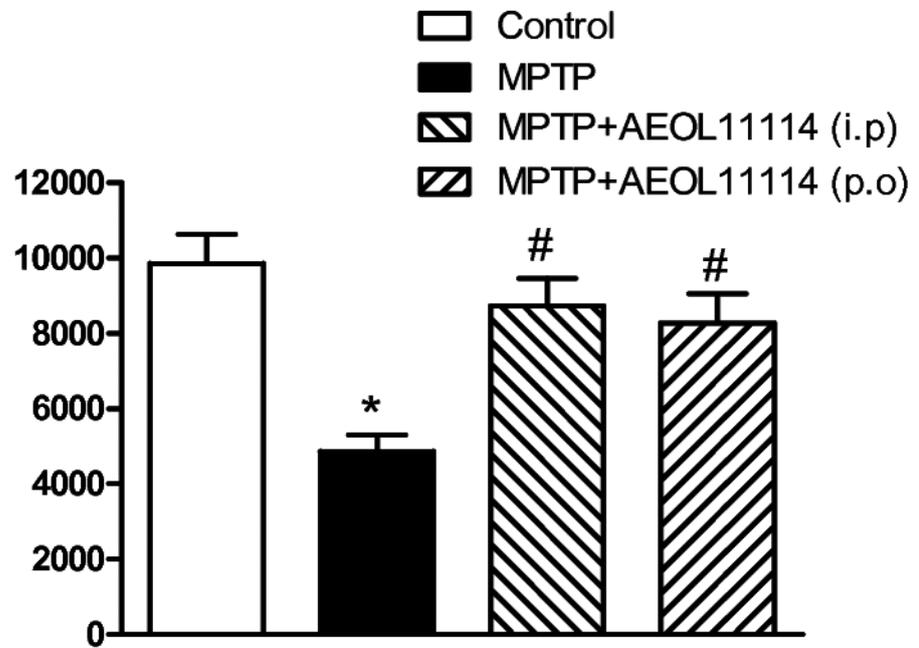


Fig. 15A

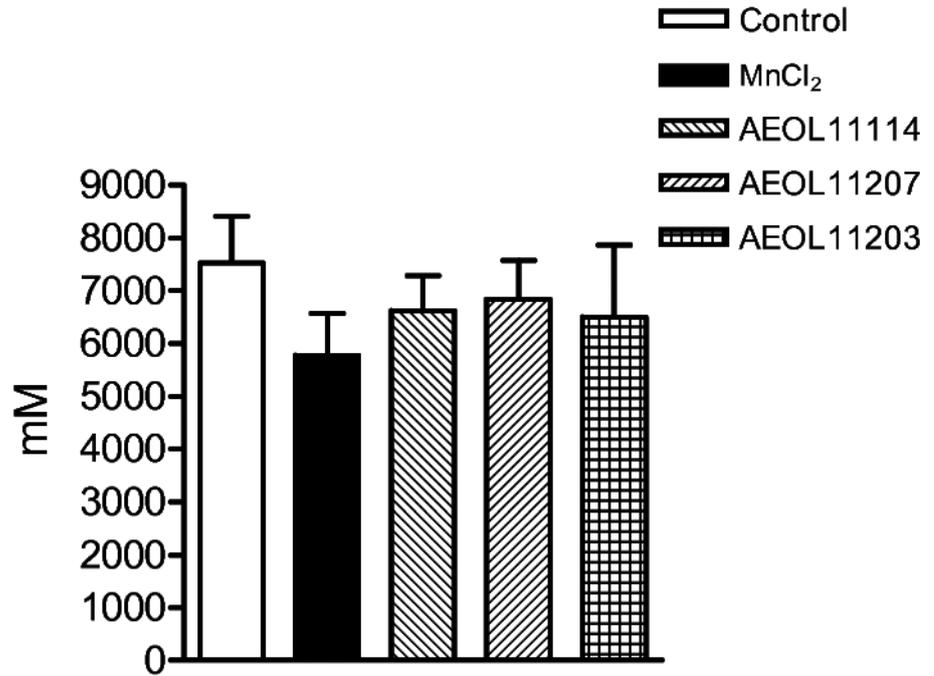


Fig. 15B

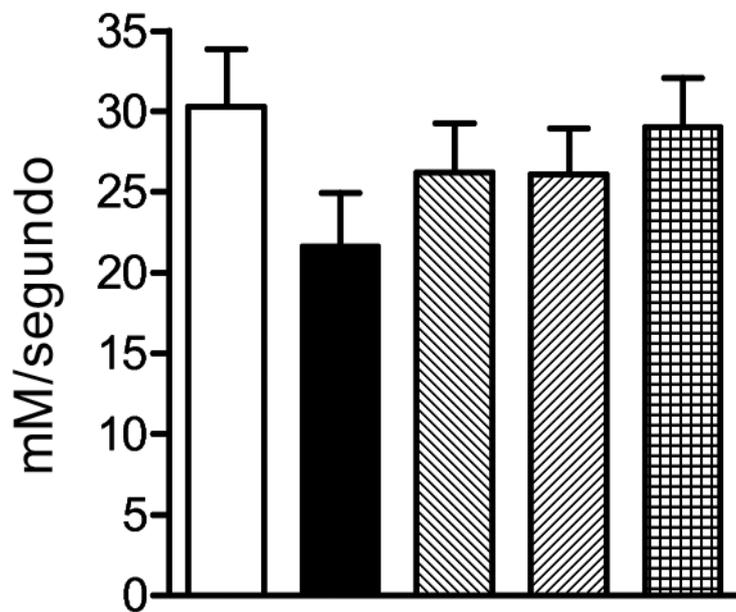


Fig. 15C

