

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 108**

51 Int. Cl.:

A01N 37/18 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.11.2010 PCT/US2010/056624**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11060330**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.11.2010 E 10830831 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2498603**

54 Título: **Uso de agentes antibacterianos para el tratamiento de afecciones de tipo epitelial**

30 Prioridad:

12.11.2009 US 260401 P

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

24.11.2016

73 Titular/es:

SIGNUM BIOSCIENCES INC. (100.0%)

133 Wall Street

Princeton, New Jersey 08540, US

72 Inventor/es:

STOCK, JEFFRY B. y

STOCK, MAXWELL

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 591 108 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

Uso de agentes antibacterianos para el tratamiento de afecciones de tipo epitelial

5 Antecedentes

Los dermatólogos comprenden bien las dificultades asociadas con el tratamiento de afecciones relacionadas con la colonización bacteriana del epitelio de mamíferos. Esto es particularmente cierto en el caso de la antisepsia de la piel y heridas, donde el tratamiento más eficaz de las afecciones epiteliales causadas o agravadas por la colonización bacteriana incluye normalmente el uso de un agente tópico antibacteriano. Sin embargo, la aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos de uso común ha supuesto una complicación creciente en el tratamiento, prevención y contención de las afecciones de tipo epitelial causadas o agravadas por bacterias. Existe una necesidad clara y urgente de métodos innovadores y económicos para un tratamiento, prevención y/o control eficaz de dichas afecciones.

Pueden encontrarse otros antecedentes y métodos en las Patentes de Estados Unidos: 5.043.268, 5.202.456, 5.705.528; las Publicaciones de Patente de Estados Unidos: 2005/0277694, 2007/0004803, 2009/0155186, 2009/0170917; la Solicitud de Patente de Estados Unidos 12/867.796 (basada en la Publicación Mundial WO 2009/102997) y la Solicitud de Patente de Estados Unidos 12/616.781.

20 Sumario

La presente invención abarca el reconocimiento de que existe una necesidad de nuevos compuestos, composiciones y métodos para tratar, prevenir y/o gestionar las afecciones de tipo bacteriano.

La presente invención proporciona, entre otras cosas, compuestos para eliminar, inactivar, descolonizar y/o inhibir el crecimiento de bacterias en una superficie.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso como agentes antibacterianos para tratar, prevenir o mejorar los síntomas de afecciones de tipo epitelial, causadas o agravadas por bacterias en un sujeto que lo necesite.

En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial incluyen afecciones cutáneas. En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial incluyen afecciones respiratorias. En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial incluyen afecciones nasales. En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial incluyen afecciones oculares. En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial incluyen afecciones orales. En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial incluyen afecciones del oído externo. En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial incluyen afecciones vaginales. En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial incluyen afecciones genitourinarias. En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial incluyen afecciones rectales.

En algunas realizaciones, las afecciones cutáneas incluyen impétigo; acné común; eccema; dermatitis atópica; dermatitis infecciosa; psoriasis; rosácea; eritema; celulitis necrotizante; ántrax cutáneo; celulitis; erisipela; ectima; ántrax cutáneo; fascitis necrotizante; gangrena; septicemia; pioderma; endocarditis; infección interdigital del pie; sicosis de la barba; forúnculos y carbúnculos; síndrome de la piel escaldada estafilocócica; dactilitis distal bullosa; paroniquia aguda; foliculitis; difteria cutánea; eritrasma; colonización bacteriana de heridas abiertas (por ejemplo, cortes, lesiones, arañazos, quemaduras, laceraciones, heridas crónicas, mordeduras de animales infectadas, ulceraciones, etc.).

En algunas realizaciones, las afecciones respiratorias incluyen neumonía; neumonitis por hipersensibilidad; infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (por ejemplo, infecciones bacterianas secundarias en bronquitis y asma crónicas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica); difteria; displasia broncopulmonar; tos ferina; legionelosis (por ejemplo, enfermedad del legionario, fiebre de Pontiac; faringitis, etc.).

En algunas realizaciones, las afecciones nasales incluyen rinitis bacteriana, sinusitis paranasal, etc.

En algunas realizaciones, las afecciones oculares incluyen blefaritis crónica; endoftalmitis, etc.

En algunas realizaciones, las afecciones orales incluyen gingivitis; caries dental; caries de la primera infancia, etc.

60 En algunas realizaciones, las afecciones del oído externo incluyen otitis media, etc.

En algunas realizaciones, las afecciones vaginales incluyen vaginosis bacteriana; chancroide; sífilis; donovanosis; gonorrea; linfogranuloma venéreo; uretritis no gonocócica; infección estafilocócica; vulvovaginitis, etc.

65 En algunas realizaciones, las afecciones genitourinarias incluyen, por ejemplo, granuloma inguinal, infecciones perianales, etc.

En algunas realizaciones, la bacteria es *Propionibacterium acnes*.

En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial pueden asociarse con indicaciones clínicas (por ejemplo, infección).

5 En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial pueden no asociarse con indicaciones clínicas (por ejemplo, infección).

10 En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial están asociadas con indicaciones clínicas (por ejemplo, infección).

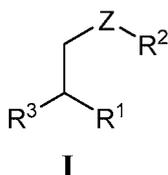
En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar afecciones de tipo epitelial en animales, incluyendo seres humanos que necesiten tratamiento para las mismas.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar afecciones de tipo epitelial en animales, incluyendo animales veterinarios que necesiten tratamiento para las mismas.

20 En algunas realizaciones, el uso descrito en el presente documento comprende una etapa de administración a un animal, incluyendo a un ser humano que lo necesite, de una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, **lf** y/o en las clases y subclases descritas del mismo.

En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el uso es para la desinfección de una superficie, tal como la piel o una superficie de un dispositivo médico, etc.

25 Los compuestos de la presente invención se refieren a compuestos de fórmula I:



en la que Z, R¹, R² y R³ se definen en el presente documento.

30 Los compuestos de isoprenilo descritos muestran actividad antibacteriana. Los compuestos se consideran agentes antibacterianos.

35 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos muestran un efecto anti-acné y son útiles en el tratamiento, prevención o mejora de los síntomas asociados con el acné común inflamado. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para tratar, prevenir y/o mejorar los síntomas del acné común causado o agravado por *P. acnes*. En algunas realizaciones, se considera que los compuestos de isoprenilo descritos muestran actividad antiacné. En determinadas realizaciones, se considera que los compuestos de isoprenilo descritos son agentes antiacné.

40 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica útil de acuerdo con la presente invención, en la que la composición comprende uno o más de los compuestos de isoprenilo descritos de cualquiera de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, **lf** tal como se describe y define en las clases y subclases en el presente documento, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición cosmética útil de acuerdo con la presente invención, en la que la composición comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, **lf** tal como se describe y define en las clases y subclases en el presente documento, y un vehículo cosméticamente aceptable.

50 En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición tópica útil de acuerdo con la presente invención, en la que la composición comprende un compuesto de isoprenilo descrito de cualquiera de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, tal como se describe y define en las clases y subclases en el presente documento, y un vehículo.

55 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos muestran propiedades antisépticas. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos pueden ser útiles como agentes antisépticos.

60 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos y las composiciones de los mismos son útiles para la desinfección, por ejemplo, composiciones desinfectantes. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos pueden ser útiles como agentes desinfectantes.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos y las composiciones de los mismos pueden ser adecuados para su uso sobre superficies (por ejemplo, superficies epiteliales, dispositivos médicos, etc.).

5 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos y las composiciones de los mismos pueden ser adecuados para su uso sobre superficies epiteliales (por ejemplo, la piel; membranas mucosas, etc.).

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos y las composiciones de los mismos pueden ser adecuados para su uso en membranas mucosas (por ejemplo, del tracto respiratorio; la cavidad nasal; oculares; de la boca; vaginales; genitourinarias; etc.).

10 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos eliminan bacterias. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos inactivan bacterias. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos inhiben el crecimiento de bacterias. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos descolonizan bacterias. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos previenen la formación de películas biológicas sobre una superficie. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos previenen la formación de películas biológicas sobre una superficie.

Definiciones

20 "**Compuesto de N-acetil-farnesil-S-cisteína**" o un "**compuesto de AFC**" o un "**compuesto de AFC descrito**" o un "**compuesto de isoprenilo**" o un "**compuesto de isoprenilo descrito**": Tal como se usa en el presente documento, un "compuesto de N-acetil-farnesil-S-cisteína" (o un "compuesto de AFC" o un "compuesto de AFC descrito" o un "compuesto de isoprenilo" o un "compuesto de isoprenilo descrito"), es un compuesto de molécula pequeña que está relacionado estructuralmente con la N-acetil-farnesil-S-cisteína (AFC). En particular, dicho compuesto de isoprenilo tiene la estructura expuesta en la fórmula I. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito tiene la estructura expuesta en cualquiera de las estructuras **la-lf**. En algunas realizaciones particulares, X es -OH. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se selecciona entre el grupo que consiste en aquellos ilustrados en la tabla 1. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito es AFC.

30 En algunas realizaciones, la expresión "compuesto de isoprenilo" puede abarcar profármacos y/o ésteres de compuestos de fórmula **I**, fórmula **II** e **la-lf**. Tal como se analiza en el presente documento, los compuestos de isoprenilo pueden proporcionarse en forma de sal. En particular, en algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de isoprenilo en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas anteriormente enumeradas o clases y subclases de las fórmulas tal como se describen y definen en el presente documento.

Los compuestos de isoprenilo descritos pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos estos compuestos de isoprenilo, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros R y S, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, que se encuentran dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétrico adicionales pueden estar presentes en un sustituyente, tal como un grupo alquilo. Se pretende que todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, estén incluidos en esta invención. En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a un compuesto de isoprenilo representado por cualquiera de las estructuras indicadas en el presente documento, en la que el compuesto es un estereoisómero individual.

45 "**Acilo**": Tal como se usa en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un radical formado a partir de un ácido orgánico mediante la retirada de un grupo hidroxilo.

50 "**Principio activo adicional**": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "principio activo adicional" se refiere a un agente distinto al de un compuesto de isoprenilo descrito, que ejerce una actividad farmacológica, dermatológica o cualquier otra actividad beneficiosa. Debe entenderse que "otra actividad beneficiosa" puede ser una que solo se perciba como tal por el sujeto que usa las composiciones de la invención. Típicamente, un principio activo adicional, tal como se usa ese término en el presente documento, se refiere a un agente farmacéuticamente activo que se administra en combinación con un compuesto de isoprenilo descrito de la presente invención.

55 "**Alifático**": El término "alifático", como se usa en el presente documento, incluye hidrocarburos alifáticos tanto saturados como insaturados, de cadena lineal (es decir, sin ramificar), ramificados, acíclicos, cíclicos o policíclicos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como se apreciará por un experto en la técnica, "alifático" pretende incluir en el presente documento, pero sin limitación, restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos (véase a continuación). Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos tales como "alquenilo", "alquinilo", y similares. Además, como se usa en el presente documento, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", y similares incluyen tanto grupos sustituidos como no sustituidos. En algunas realizaciones, un grupo alifático contiene 1-25 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, un grupo alifático contiene de 1 a 25, de 1 a 24, de 1 a 23, de 1 a 22, de 1 a 21, de 1 a 20, de 1 a 19, de 1 a 18, de 1 a 17, de 1 a 16, de 1 a 15, de 1 a 14, de 1 a 13, de 1 a 12, de 1 a 11, de 1 a 10, de 1 a 9, de 1 a 8, de 1 a 7, de 1 a 6, de 1 a 5, de

1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, de 2 a 3, o de 3 a 4, de 4 a 5, de 5 a 6, de 6 a 7, de 7 a 8, de 8 a 9, de 9 a 10, de 10 a 11, de 11 a 12, de 12 a 13, de 13 a 14, de 14 a 15, de 15 a 16, de 16 a 17, de 17 a 18, de 18 a 19, de 19 a 20, de 20 a 21, de 21 a 22, de 22 a 23, de 23 a 24, o de 24 a 25 átomos de carbono alifáticos. En ciertas realizaciones, como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" se usa para indicar aquellos grupos alquilo (cíclicos, acíclicos, sustituidos, sin sustituir, ramificados o sin ramificar) que tienen 1-6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, si una porción de un término tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo se usa en un término genérico diferente (por ejemplo, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, alquilamino), entonces se entiende que se aplica una convención análoga con respecto al número de átomos de carbono presentes. En algunas realizaciones, si una porción de un término tal como alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo se usa en un término genérico diferente (por ejemplo, dialquilamino, alcoxi, alquiltio, alquilamino), entonces se entiende que se aplica una convención análoga con respecto al número de átomos de carbono presente.

"Alquenilo": Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo" representa un grupo monovalente obtenido a partir de un resto alifático de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono por la eliminación de un único átomo de hidrógeno. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 10-25 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 10-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo empleado contiene 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo empleado contiene 15 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo empleado contiene 20 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, decenilo, undecenilo, dodecenilo, tridecenilo, tetradecenilo, pentadecenilo, hexadecenilo, heptadecenilo, octadecenilo, nonadecenilo, eicosenilo, heneicosenilo, docosenilo, tricosenilo, tetracosenilo, pentacosenilo y alquenos poliinsaturados que incluyen octadec-9,12-dienilo, octadec-9,12,15-trienilo, y eicos-5,8,11,14-tetraenilo, y similares.

"Alquilo": Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada obtenidos a partir de un resto alifático que contiene entre uno y veinticinco átomos de carbono por la eliminación de un único átomo de hidrógeno. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado en la invención contiene 10-25 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado en la invención contiene 10-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado contiene 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado contiene 15 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado contiene 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado en la invención contiene 1-3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado contiene 1-2 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo contiene 1 átomo de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, iso-butilo, sec-butilo, sec-pentilo, iso-pentilo, terc-butilo, *n*-pentilo, neopentilo, *n*-hexilo, sec-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, nonadecilo, eicosilo, heneicosilo, docosilo, tricosisilo, teteracosilo, pentacosilo, farnesilo, fitilo, geranilo, geranilgeranilo, y similares.

"Alquilamino": El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NHR', en la que R' es alifático, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el grupo alifático contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas realizaciones diferentes, el grupo alifático contiene 1-10 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, el grupo alifático empleado en la invención contiene 1-8 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, el grupo alifático contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, el grupo alifático contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, *n*-propilamino, *iso*-propilamino, ciclopropilamino, *n*-butilamino, *terc*-butilamino, neopentilamino, *n*-pentilamino, hexilamino, ciclohexilamino, y similares. En ciertas realizaciones, la porción "alquilo" de un grupo "alquilamino" contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos.

"Alquilenilo": El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo bivalente sustituido o sin sustituir. A menos que se especifique otra cosa, el grupo alquilenilo contiene 1-25 átomos de carbono alifáticos. Una "cadena alquilenilo" es una porción polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en la que *n* es un número entero positivo, preferiblemente de 1 a 6, de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, de 2 a 3, o de 3 a 4, de 4 a 5, de 5 a 6. Una cadena alquilenilo sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen los descritos en el presente documento para un grupo alifático sustituido.

"Alquinilo": Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo" representa un grupo monovalente obtenido a partir de un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono por la eliminación de un único átomo de hidrógeno. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo empleado en la invención contiene 10-25 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo empleado en la invención contiene 10-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo empleado contiene 10 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo empleado contiene 15 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo empleado contiene 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2-3 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo empleado contiene 2 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquinilo empleado contiene 3 átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo, y similares.

"Alcoxi" o "Tioalquilo": El término "alcoxi", o "tioalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la molécula de partida a través de un átomo de oxígeno o a través de un átomo de azufre. En algunas realizaciones, los grupos alquilo, alqueno y alquino contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas realizaciones diferentes, los grupos alquilo, alqueno y alquino contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alquilo, alqueno y alquino empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alquilo, alqueno y alquino contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alquilo, alqueno y alquino contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de alcoxi incluyen pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *tert*-butoxi, neopentoxi y *n*-hexoxi. Los ejemplos de tioalquilo incluyen, pero sin limitación, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, y similares. En ciertas realizaciones, la porción "alc" o "alquilo" de un grupo "alcoxi" o "tioalquilo" contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos.

"Animal": El término animal, tal como se usa en el presente documento, se refiere a seres humanos así como a animales no humanos, incluyendo, por ejemplo, mamíferos, pájaros, reptiles, anfibios y peces. Preferentemente, el animal no humano es un mamífero (por ejemplo, un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato, un primate o un cerdo). Un animal no humano puede ser un animal transgénico. En algunas realizaciones, el término animal se usa para referirse a animales veterinarios (por ejemplo, un pájaro, un caballo, una vaca, un primate, un perro, un gato, un ratón, un roedor o un cerdo).

"Agente anti-acné": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente anti-acné" se refiere a un grupo de sustancias químicas que cuando se administran por vía tópica en el sitio de los comedones o microcomedones del acné da lugar a una reducción visible de los síntomas asociados con la afección epitelial del acné común. Los agentes anti-acné representativos incluyen, por ejemplo, queratolíticos, tales como ácido salicílico, azufre, ácido glicólico y pirúvico, resorcinol y N-acetilcisteína; y retinoides, tales como ácido retinoico y sus derivados (por ejemplo, *cis* y *trans*, ésteres).

"Agente antibacteriano": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente antibacteriano" se refiere a un agente que inhibe el crecimiento de una bacteria o que elimina a una bacteria o que da como resultado la descolonización bacteriana de una superficie. En algunas realizaciones, el agente antibacteriano puede tener un efecto bactericida. En algunas realizaciones, el agente antibacteriano puede tener un efecto bacteriostático. En algunas realizaciones, el agente antibacteriano puede tener efectos tanto bactericidas como bacteriostáticos. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente antibacteriano" se refiere tanto a un compuesto antibacteriano como a sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

"Agente antibiótico": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente antibiótico" significa cualquier grupo de sustancias químicas, aisladas de fuentes naturales o procedentes de agentes antibióticos aislados de fuentes naturales, que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de, o de destruir bacterias y otros microorganismos, usados principalmente en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Los ejemplos de agentes antibióticos incluyen, pero sin limitación, penicilina G; meticilina; nafcilina; oxacilina; cloxacilina; dicloxacilina; ampicilina; amoxicilina; ticarcilina; carbenicilina; mezlocilina; azlocilina; piperacilina; imipenem; aztreonam; cefalotina; cefaclor; cefoxitina; cefuroxima; cefonicid; cefinetazol; cefotetan; cefprozil; loracarbef; cefetamet; cefoperazona; cefotaxima; ceftizoxima; ceftriaxona; ceftazidina; cefepima; cefixima; cefpodoxima; cefsulodina; fleroxacino; ácido nalidixico; norfloxacino; ciprofloxacino; ofloxacino; enoxacino; lomefloxacino; cinoxacino; doxiciclina; minociclina; tetraciclina; amikacina; gentamicina; kanamicina; netilmicina; tobramicina; estreptomina; azitromicina; claritromicina; eritromicina; estolato de eritromicina; etil succinato de eritromicina; glucoheptonato de eritromicina; lactobionato de eritromicina; estearato de eritromicina; vancomicina; teicoplanina; cloranfenicol; clindamicina; trimetoprima; sulfametoxazol; nitrofurantoína; rifampina; mupirocina; metronidazol; cefalexina; roxitromicina; co-amoxiclavulanato; combinaciones de piperacilina y tazobactam; y sus diversas sales, ácidos, bases y otros derivados. Los agentes antibióticos antibacterianos incluyen, pero sin limitación, penicilinas, cefalosporinas, carbacefem, cefamicinas, carbapenem, monobactamas, aminoglucósidos, glucopéptidos, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos, sulfonamidas, fluoroquinolonas y lincosamidas.

"Agente antiséptico": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente antiséptico" se refiere a un agente químico que elimina bacterias patógenas o no patógenas. Los agentes antisépticos se citan en ocasiones como "agentes desinfectantes", en particular cuando se usan para tratar superficies duras.

"Agente anticasca": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente anticasca" es un agente que reduce, elimina o previene que se forme caspa en la piel, especialmente en el cuero cabelludo, que se desprende en forma de escamas blancas o grisáceas. Los ingredientes anticasca ejemplares útiles en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, butoconazol, climbazol, alquitrán de hulla, clotrimazol, diclorofenil imidazolodioxalano, imidazoles (por ejemplo, fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol, nitrato de miconazol, povidona yodada, sulconazol, tioconazol), ácido salicílico, sulfuro de selenio, esquistos bituminosos y similares (por ejemplo, aceite de esquistos bituminosos sulfonado), azufre, piritona de cinc, y similares, y cualquier posible estereoisómero de los mismos, tales como antralina, olamina de piroctona (octopirox), sulfuro de selenio, y ciclopiroxolamina, y combinaciones de los mismos.

"Agente antihistamínico": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente antihistamínico" es un agente que contrarresta a la histamina en el organismo y que se usa para tratar reacciones alérgicas (tales como la fiebre del heno) y los síntomas del resfriado. Los ejemplos no limitantes de antihistamínicos útiles en el contexto de la presente invención incluyen astemizol, bromfeniramina, clorfeniramina, clemastina, dexclorfeniramina, difenhidramina, loratadina, piperidinas, piperazinas, prometazina, terfenadina y tripolidina y combinaciones de los mismos.

"Anti-irritante": El término "anti-irritante", tal como se usa en el presente documento, es un agente que previene o reduce el dolor, la aspereza o la inflamación de una parte del cuerpo (por ejemplo, la piel). Los anti-irritantes conocidos actualmente pueden dividirse en anti-irritantes solubles en agua y anti-irritantes insolubles en agua. Los ejemplos representativos de dichas composiciones se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos n.º 5.482.710, que se incorpora al presente documento por referencia. Los anti-irritantes adecuados que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos u otros materiales, tales como alantoína, aloe vera, alfa-bisabolol, cafeína, manzanilla, extracto de nuez de cola, extracto de té verde, ácido glicirrónico, extracto de regaliz, aceite de árbol de té y otras xantinas, y combinaciones de los mismos.

"Agente antioxidante": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente antioxidante" es un agente que inhibe la oxidación o las reacciones promovidas por el oxígeno o los peróxidos u otros radicales libres y/o intermedios de radicales libres. Los ejemplos no limitantes de antioxidantes que son útiles en el contexto de la presente invención incluyen aminas (por ejemplo, N,N-dietilhidroxilamina, amino-guanidina), pilolato de arginina, ácido ascórbico (vitamina C) y sus sales, ésteres de ascorbilo de ácidos grasos, ácido ascórbico y similares (por ejemplo, ascorbil fosfato de magnesio, ascorbil fosfato de sodio, sorbato de ascorbilo), bioflavonoides, ácidos hidroxibenzoicos butilados y sus sales, curcumina, ácido dihidroxifumárico y sus sales, ácido gálico y sus ésteres de alquilo (por ejemplo, galato de propilo, ácido úrico y sus sales y ésteres de alquilo), pidolato de glicina, extractos de piel/grano de uva, ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (disponible comercialmente con el nombre comercial Trolox®), ácido lipoico, lisina, melanina, metionina, ácido nordihidroguaiarético, prolina, extractos de romero, silmarina, ácido sórbico y sus sales, compuestos de sulfhidrido (por ejemplo, glutatión), superóxido dismutasa, extractos de té, acetato de tocoferol, tocoferol (vitamina E), sorbato de tocoferol y otros ésteres de tocoferol y combinaciones de los mismos.

"Agentes contra la atrofia cutánea": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente contra la atrofia cutánea" se refiere a un agente que es eficaz para reponer o rejuvenecer la capa epidérmica promoviendo o manteniendo el proceso natural de la descamación. Los ejemplos de principios activos antiarrugas y contra la atrofia cutánea que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen alfa-hidroxiácidos (por ejemplo, ácido glicólico y ácido láctico), ácido lipoico, ácido lisofosfatídico, ácido fítico, ácido retinoico, sus profármacos, isómeros (por ejemplo, cis y trans) y análogos de los mismos, ácido salicílico y similares, agentes de esclerosamiento o esclerosantes, agentes exfoliantes de la piel (por ejemplo, fenol y similares), D y L aminoácidos y similares que contienen azufre y sus sales relacionadas (por ejemplo, derivados de N-acetil, tales como N-acetil L-cisteína), y tioles (por ejemplo, etanotiol).

"Agentes anestésicos": La expresión "agente anestésico", tal como se usa en el presente documento, es un agente que da como resultado la reducción o la pérdida de sensación. Los ejemplos no limitantes de fármacos anestésicos que son adecuados para su uso en el contexto de la presente invención incluyen sales farmacéuticamente aceptables de bupivacaína, clorprocaína, cocaína, dibucaína, diclonina, etidocaína, hexilcaína, ketamina, lidocaína, mepivacaína, fenol, pramoxina, procaína y tetracaína.

"Arilo" y "Heteroarilo": En general, los términos "arilo" y "heteroarilo" usados en solitario o como parte de un resto mayor como en "arilalquilo", "ariloxi", "heteroariloxi" o "heteroarilalquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a restos estables mono o policíclicos, heterocíclicos y poliheterocíclicos insaturados que tienen preferiblemente 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o sin sustituir. Los sustituyentes incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los sustituyentes que se han mencionado previamente, es decir, los sustituyentes mencionados para los restos alifáticos, o para otros restos como se desvela en el presente documento, dando como resultado la formación de un compuesto estable. En algunas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema anular carbocíclico mono o bicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos incluyendo, pero sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, y similares. En algunas realizaciones de la presente invención, el término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical aromático cíclico que tiene de cinco a diez átomos en el anillo de los cuales un átomo en el anillo se selecciona entre S, O y N; cero, uno o dos átomos en el anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre S, O y N; y los átomos restantes en el anillo son carbono, estando el radical unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos en el anillo, tales como, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, y similares. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo arilo". El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con el término "anillo heteroarilo".

Se apreciará que los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos, en los que la sustitución incluye el reemplazo de uno, dos, tres o más de los átomos de hidrógeno en los mismos independientemente con cualesquiera uno o más de los siguientes restos incluyendo, pero sin limitación: alifático; heteroalifático; arilo; heteroarilo; arilalquilo;

heteroarilalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquilitio; arilitio; heteroalquilitio; heteroarilitio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero sin limitación, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifático, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo que se han descrito anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir, ramificados o sin ramificar, ser cíclicos o acíclicos, y en los que cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo que se han descrito anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas descritas en el presente documento.

"Arileno" y "Heteroarileno": El término "arileno" se refiere a un grupo divalente sin sustituir o sustituido que es carbocíclico y aromático. En algunas realizaciones, los anillos en un grupo arileno se condensan entre sí. En algunas realizaciones, los anillos en un grupo arileno no están condensados, pero están conectados a pesar de ellos. En algunas realizaciones, un grupo arileno incluye algunos anillos condensados y algunos anillos conectados. En algunas realizaciones, un grupo arileno incluye anillos aromáticos. En algunas realizaciones, un grupo arileno incluye algunos anillos aromáticos y algunos anillos no aromáticos. En algunas realizaciones, el grupo arileno tiene hasta 5 anillos, hasta 4 anillos, hasta 3 anillos, hasta 2 anillos, o un anillo aromático. Por ejemplo, el grupo arileno puede ser fenileno. Los grupos arileno ejemplares incluyen cualquiera de los restos "arilo" enumerados en el presente documento con el entendimiento de que la divalencia se requiere para llegar a un grupo "arileno" correspondiente de un grupo "arilo". Los sustituyentes ejemplares de grupos "arileno" incluyen el reemplazo de uno, dos, tres o más de los átomos de hidrógeno en los mismos independientemente con uno cualquiera o más de los restos aplicables para "arilo" y "heteroarilo", como se define en el presente documento. Se apreciará por un experto en la técnica que un átomo en el anillo de carbono de un "arileno" puede reemplazarse por uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre S, O y N mientras que los átomos restantes en el anillo son carbono, estando el grupo divalente unido al resto de la molécula a través de cualesquiera dos átomos en el anillo, para formar un "heteroarileno". Los grupos "heteroarileno" ejemplares incluyen cualquiera de los restos "heteroarilo" enumerados en el presente documento con el entendimiento de que la divalencia se requiere para llegar a un grupo "heteroarileno" correspondiente de un grupo "heteroarilo".

"Asociado a": Cuando dos entidades están "asociadas" entre sí como se describe en el presente documento, se unen por una interacción covalente o no covalente directa o indirecta. Preferiblemente, la asociación es covalente. Las interacciones no covalentes deseables incluyen enlace hidrógeno, interacciones van der Waals, interacciones hidrófobas, interacciones magnéticas, interacciones electrostáticas, etc.

"Astringente": Como se usa en el presente documento, el término "astringente" es un agente que reúne o estrecha tejidos corporales y es eficaz en la detención del flujo de sangre u otras secreciones. En algunas realizaciones, un astringente coagula la sangre y, por lo tanto, puede usarse para detener una hemorragia. En algunas realizaciones, un astringente promueve la curación, endurece la piel y/o disminuye la sudoración. En algunas realizaciones, los astringentes son precipitantes de proteínas. Típicamente, los astringentes tienen baja penetrabilidad celular de tal forma que su acción se limita a la superficie celular y/o los espacios intersticiales. En algunas realizaciones, la acción astringente está acompañada por la contracción y el arrugamiento de los tejidos a los que se aplican los astringentes. En algunas realizaciones, la aplicación de astringentes está acompañada por el blanqueo del tejido receptor. En algunas realizaciones, los astringentes incluyen uno o más agentes, tales como aluminio, bismuto, hierro, manganeso, cinc. Como alternativa y/o adicionalmente, dichos agentes pueden proporcionarse en cualquiera de una diversidad de formas incluyendo, por ejemplo, formas de sales farmacéuticamente aceptables.

"Cadena hidrocarburo C₂-C₆" (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) bivalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada": Como se usa en el presente documento, el término "cadena hidrocarburo C₂-C₆" (por ejemplo, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆) bivalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada", se refiere a cadenas bivalentes alquilenilo, alquenileno y alquinileno que son lineales o ramificadas como se define en el presente documento.

"Vehículo": El término "vehículo" se usa de acuerdo con su significado entendido en la técnica, para referirse a un material que se incluye en una composición farmacéutica pero no anula la actividad biológica del agente o agentes farmacéuticamente activos que también se incluyen dentro de la composición. Típicamente, los vehículos tienen muy baja toxicidad para el animal al que se van a administrar dichas composiciones. En algunas realizaciones, los vehículos son inertes. En algunas realizaciones, los vehículos son afirmativamente beneficiosos (por ejemplo, proporcionando beneficios farmacéuticos y/o cosméticos). En algunas realizaciones, los compuestos isoprenilo descritos de las Fórmulas I, I' y/o Ia, actúan como vehículos aceptables. En algunas realizaciones, AFC actúa como un vehículo aceptable. En algunas realizaciones, el término "vehículo" al usarse en el contexto farmacéutico (por ejemplo, vehículo farmacéuticamente aceptable) significa que un agente está presente en una composición pero no anula la actividad biológica de otros agentes presentes en una composición. En algunas realizaciones, el término "vehículo" cuando se usa en un contexto cosmético (por ejemplo, vehículo cosméticamente aceptable) significa que un agente está presente en una composición pero no anula la actividad biológica y/o el efecto estético de otro u otros agentes presentes en una composición. En algunas realizaciones, se usa un vehículo cosméticamente aceptable para administrar por vía tópica cosmético con los que los compuestos isoprenilo descritos permanecerán estables y biodisponibles. Se entenderá que los "vehículos cosméticamente aceptables" y los "vehículos" como se definen en el

presente documento son similares, si no idénticos a menudo, en la naturaleza. En algunas realizaciones, el término "vehículo" cuando se usa en un contexto cosmeceútico (por ejemplo, vehículo cosmeceútico) significa que un agente está presente en una composición pero no anula la actividad biológica y el efecto estético de otro u otros agentes presentes en una composición.

5 **"Agentes cáusticos"**: Como se usa en el presente documento, la expresión "agente cáustico" es una gente que es capaz de destruir o corroer el tejido epitelial por acción química. Los agentes cáusticos pueden usarse para retirar las células de piel muertas. Por ejemplo, los ácidos beta-hidroxi, ácidos obtenidos de forma natural con un fuerte efecto querolítico, son útiles para problemas de piel o descamación.

10 **"Agente quelante"**: La expresión "agente quelante" como se usa en el presente documento, es un agente que se une a un ión metálico, tal como calcio (Ca^{2+}), magnesio (Mg^{2+}) y cobre (Cu^{2+}), formando un complejo metálico conocido como un quelato. En algunas realizaciones, un agente quelante es un ligando. En algunas realizaciones, una gente quelante es un átomo. En algunas realizaciones, un agente quelante es un ión. En algunas realizaciones, un agente quelante es un donante de electrones. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica puede contener un agente quelante (por ejemplo, un agente suave, tal como ácido etilendiaminatetraacético ("EDTA"), derivados de EDTA, o combinaciones de los mismos). En algunas realizaciones, un agente quelante mejora un conservante o sistema conservante de la composición.

20 **"Colorantes"**: Como se usa en el presente documento, el término "colorante" se refiere a pigmentos y/o colorantes, o una combinación de los mismos, que se usan para cambiar el color del pelo como el beneficio cosmético requiere. En algunas realizaciones, los pigmentos incluidos en "colorantes" incluyen, pero sin limitación, óxidos de hierro, y óxidos de titanio. En algunas realizaciones, los colorantes incluidos en "colorantes" incluyen colorantes aprobados por D&C, colorantes apropiados por FD&C, y los aprobados para su uso en Europa y Japón. Véase, Marmion, D. M., Handbook of US Colorants for Food, Drugs, Cosmetics, and Medical Devices, 3ª ed, 1991, incorporado en el presente documento por referencia.

25 **"Compatible"**: El término "compatible", como se usa en el presente documento, significa que los componentes de tal composición son capaces de combinarse entre sí de una manera de tal forma que no hay ninguna interacción que reduzca sustancialmente la eficacia de la composición en las condiciones de uso habituales.

30 **"Descolorización"**: Como se usa en el presente documento, el término "descolorización" se refiere a la reducción del número de bacterias presentes en o sobre un tejido, tal como sobre la superficie de la pie, que no causan necesariamente síntomas clínicos inmediatos.

35 **"Demulcente"**: Como se usa en el presente documento, el término "demulcente" es una gente usado para aliviar principalmente la irritación, particularmente de las membranas mucosas o los tejidos rasgados. Los demulcentes ejemplares incluyen acacia, goma de agar, alginatos, mucílagos, benzoína, carbómero, gelatina, glicerina, gomas, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, hidrogeles, dextrinas, almidones, determinados azúcares, y glicoles polihídricos poliméricos, propilenglicol, alginato sódico, tragacanto, y combinaciones de los mismos.

40 **"Agentes desodorante"**: Como se usa en el presente documento, la expresión "agente desodorante" se refiere a una sustancia para inhibir o enmascarar la perspiración u otros olores corporales. Los ejemplos representativos de agentes desodorantes que son útiles en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de bencetonio, cloruro de cetil piridinio, bromuro de cetil-trimetilamonio, cloruro de diisobutil fenoxi etoxi etil dimetil bencil amonio, lauroil sarcosina, aluminio clorohidroxi lactato sódico, N-lauril sarcosina de sodio, N-palmitil sarcosina de sodio, N-miristoil glicina, N-lauril sarcosina de potasio, estearilo, cloruro de trimetil amonio, cloruro de tricetilmetil amonio, 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi difenil éter, diaminoalquil amidas tales como L-lisina hexadecil amida, sales de metales pesados de citrato, salicilato y piroctosa, especialmente sales de cinc, y ácidos de las mismas, sales de metales pesados de piritiona, especialmente piritiona de cinc y fenolsulfato de cinc. Otros agentes desodorantes incluyen, sin limitación, materiales absorbedores de olores, tales como sales carbonato y bicarbonato (por ejemplo, como los carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos, carbonatos y bicarbonatos de amonio t tetraalquilamonio, especialmente las sales sódicas y potásicas), o una combinación de los mismos.

55 **"Dialquilamino"**: El término "dialquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NRR', en la que cada uno de R y R' es un grupo alifático, como se define en el presente documento. R y R' pueden ser iguales o diferentes en un resto dialquilamino. En algunas realizaciones, los grupos alifático contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En ciertas realizaciones diferentes, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. Aún en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, pero sin limitación, dimetilamino, metil etilamino, dietilamino, metilpropilamino, di(n-propil)amino, di(iso-propil)amino, di(ciclopropil)amino, di(n-butyl)amino, di(terc-butyl)amino, di(neopentil)amino, di(n-pentil)amino, di(hexil)amino, di(ciclohexil)amino, y similares. En algunas realizaciones, R y R' se unen para formar una estructura cíclica. La estructura cíclica resultante puede ser aromática o no aromática. Los ejemplos de grupos diaminoalquilo cíclicos

incluyen, pero sin limitación, aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, 1,3,4-trianolilo y tetrazolilo. En ciertas realizaciones, la porción "alquilo" de un grupo "dialquilamino" contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos.

- 5 **"Cantidad eficaz"**: En general, la "cantidad eficaz" de un agente activo (por ejemplo, un agente terapéutico, composición y/o formulación) se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia es una cantidad que es suficiente, al administrarse a un sujeto que padece o es susceptible a una enfermedad, trastorno y/o afección, para tratar, diagnosticar, prevenir y/o retrasar la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno y/o afección. Como se apreciará por los expertos en esta técnica, y la cantidad eficaz de una sustancia puede variar dependiendo de dichos factores como el criterio de valoración biológico deseado, la sustancia a administrar, la farmacocinética del compuesto, la célula o tejido diana, la enfermedad que se trata, el modo de administración, y el paciente, etc. Por ejemplo, la cantidad eficaz de una composición y/o formulación para tratar una enfermedad, trastorno y/o afección es la cantidad que alivia, mejora, mitiga, inhibe, previene, retrasa la aparición de, reduce la gravedad de y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas o características de la enfermedad, trastorno y/o afección. Los expertos en la técnica apreciarán que, comúnmente, una cantidad terapéuticamente eficaz se administrará sobre una serie de dosis individuales. En algunas realizaciones, la expresión "cantidad eficaz" al usarse en un contexto farmacéutico (por ejemplo, cantidad farmacéuticamente eficaz) significa que un agente está presente en una cantidad suficiente para conseguir un efecto terapéutico deseado. En algunas realizaciones, la expresión "cantidad eficaz" al usarse en un contexto cosmético (por ejemplo, cantidad cosméticamente eficaz) significa que un agente está presente en una cantidad suficiente para conseguir un efecto estético. En algunas realizaciones, la expresión "cantidad eficaz" al usarse en un contexto cosmeceútico (por ejemplo, cantidad cosmeceúticamente eficaz) significa que un agente está presente en una cantidad suficiente para conseguir un efecto terapéutico y/o estético.
- 10
- 15
- 20
- 25 **"Emolientes"**: Como se usa en el presente documento, el término "emolientes" se refiere a un agente que aumenta el contenido de humedad del tejido, volviendo así la piel más suave y más flexible. El aumento del contenido de humedad de la piel puede conseguirse evitando la pérdida de agua con una barrera oclusiva inmisible en agua, aumentando la capacidad de retención de agua en la piel con humectantes, o alterando la descamación de la capa de la piel externa, el estratocórneo. En algunas realizaciones, los "emolientes" son típicamente materiales insípidos, grasos u oleaginosos que pueden aplicarse localmente, particularmente a la piel. Los emolientes útiles incluyen alcohol cetílico, glicerina, vaselina hidrófila, miristato de isopropilo, lanolina, aceite mineral, alcohol miristílico, alcohol oleílico, parafina, vaselina, esperma de ballena, aceites vegetales, ceras, pomada blanca, vaselina blanca, pomada amarilla, o combinaciones de los mismos.
- 30
- 35 **"Emulsionante"**: El término "emulsionante", como se usa en el presente documento, promueve la formación y estabilización de una emulsión. Los emulsionantes adecuados pueden ser sólidos finamente divididos, materiales naturales, o materiales sintéticos. Los agentes emulsionantes naturales pueden obtenerse a partir de fuentes animales o vegetales. Los de fuentes animales incluyen caseína, colesterol, yema de huevo, gelatina, o lanolina, o combinaciones de los mismos. Los de fuentes vegetales incluyen acacia, chondrus, pectina o tragacanto, o combinaciones de los mismos. Las fuentes vegetales específicamente de derivados de celulosa incluyen carboximetil celulosa y metil celulosa para aumentar la viscosidad. Los emulsionantes finamente divididos incluyen hidróxido de aluminio, bentonita, hidróxido de magnesio, o trisilicato de magnesio. Los agentes sintéticos incluyen agentes aniónicos, catiónicos o no iónicos, e incluyen cloruro de benzalconio, monoestearato de polietilenglicol 400, lauril sulfato sódico, o combinaciones de los mismos.
- 40
- 45 **"Fragancia"**: Como se usa en el presente documento, el término "fragancia" se refiere a un agente que tiene un aroma agradable. Las fragancias adecuadas incluyen, pero sin limitación, canfor sintético, camomila, aceite de clavo, aceite de eucalipto, lavanda, aceite de menta, y similares.
- 50 **"Agentes acondicionadores del cabello"**: Como se usa en el presente documento, la expresión "agente acondicionador del cabello" se refiere a un agente que es adecuado para su uso en el acondicionamiento del cabello (por ejemplo, para mejorar adicionalmente la condición del cabello). En algunas realizaciones, los agentes acondicionadores del cabello representativos incluyen, por ejemplo, uno o más alcoholes alcoxilados, amidas alcoxiladas, ácidos carboxílicos alcoxilados, tensioactivos catiónicos, colágenos, polioles de dimeticona, ésteres (por ejemplo, gliceril ésteres), compuestos de amonio cuaternario halogenados, keratinas, siliconas modificadas, proteínas, éteres poliméricos, compuestos de amonio cuaternario, o derivados de sorbitán, o combinaciones de los mismos.
- 55
- 60 **"Halo" y "Halógeno"**: Las expresiones "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.
- 65 **"Heteroalifático"**: El término "heteroalifático", como se usa en el presente documento, se refiere a restos alifáticos que contienen uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, por ejemplo, en lugar de átomos de carbono. Los restos heteroalifáticos pueden ser ramificados, no ramificados, cíclicos o acíclicos e incluyen heterociclos saturados e insaturados tales como morfolino, pirrolidinilo, etc. En algunas realizaciones, los restos heteroalifáticos están sustituidos por el reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno en los mismos con uno o más restos que incluyen, pero sin limitación, alifático; heteroalifático; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo;

alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquilitio; arilitio; heteroalquilitio; heteroarilitio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x, en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero sin limitación, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que cualquiera de los

5 sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo que se han descrito anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir, ser ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, y en los que cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo que se han descrito anteriormente y en el presente documento pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas que se describen en el presente documento.

10 **"Heteroátomo"**: Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR_x (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

15 **"Heterociclo" o "Heterociclilo"**: Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable y se refieren a un resto heterocíclico estable de 3 a 7 miembros monocíclico o de 7-10 miembros bicíclicos que está saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Cuando se usa en referencia a un átomo del anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o NR_x (como en pirrolidinilo N-sustituido).

25 Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos en el anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranoilo, tetrahydrotiofenilo pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Las expresiones "heterociclo", "heterociclilo", "anillo heterocíclico", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico", y "radical heterocíclico", se usan de forma intercambiable en el presente documento, e incluyen también grupos en los que un anillo heterociclilo está condensado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifáticos, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo heterociclilo. En ciertas realizaciones, uno o más átomos de carbono pueden estar sustituidos con un grupo oxo en el anillo heterociclilo. Los ejemplos de tales grupos incluyen, sin limitación, un resto isoindolin-1,3-diona. Un grupo heterociclilo puede ser mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en el que las porciones alquilo y heterociclilo independientemente están opcionalmente sustituidas.

40 **"Hormona"**: Tal como se usa en el presente documento, el término "hormona" se refiere a sustancias naturales producidas por órganos del organismo que viajan a través de la sangre para desencadenar actividad en otras localizaciones o a sus análogos sintéticos. Las hormonas adecuadas para su uso en el contexto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, calciferol (vitamina D₃) y sus productos, andrógenos, estrógenos y progesteronas.

45 **"Hidrocarburo"**: El término "hidrocarburo", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo químico que comprende hidrógeno y carbono. En algunas realizaciones, un hidrocarburo consiste en hidrógeno y carbono. Un hidrocarburo puede estar sustituido o sin sustituir. Un hidrocarburo puede estar insaturado, saturado, ser ramificado, no ramificado cíclico o policíclico. Los hidrocarburos ilustrativos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, alilo, vinilo, n-butilo, terc-butilo, etinilo, ciclohexilo, metoxi, dietilamino, y similares. Como se conocerá por un experto en esta técnica, todas las valencias deben satisfacerse al hacer cualquier sustitución. Como se usa en el presente documento, un "hidrocarburo bivalente" se refiere a alquilenilo, alquilenilo o alquinilenilo, etc.

50 **"Agentes hipopigmentarios"**: Como se usa en el presente documento, la expresión "agentes hipopigmentarios" se refiere a sustancias capaces de despigmentar la piel. Los agentes hipopigmentarios adecuados incluyen hidroquinonas, mequinol y diversos inhibidores de proteasa que incluyen inhibidores de serina proteasa, soja activa y ácido retinoico.

55 **"En combinación"**: Como se usa en el presente documento, la frase "en combinación" se refiere a agentes que se administran simultáneamente a un sujeto. Se apreciará que dos o más agentes se consideran para administrarse "en combinación" cuando un sujeto esté expuesto simultáneamente a ambos (o más) de los agentes. Cada uno de los dos o más agentes puede administrarse de acuerdo con una programación diferente; no se requiere que las dosis individuales de diferentes agentes se administren al mismo tiempo, o en la misma composición. En su lugar, siempre que ambos (o más) agentes permanezcan en el cuerpo del sujeto, se consideran administrados "en combinación".

65

"Seleccionado independientemente": El término "seleccionado independientemente" se usa en el presente documento para indicar que los grupos R pueden ser idénticos o diferentes.

"Irritante": Tal como se usa en el presente documento, el término "irritante" es un material que actúa localmente sobre la piel para inducir, basándose en la concentración de irritante, hiperemia, inflamación y desecación. Los agentes irritantes incluyen, pero sin limitación, alcohol, espíritu aromático de amoníaco, tintura de benzoína, alcanfor, capsicum y extractos de alquitrán de hulla. En algunas realizaciones, el irritante es un rubefaciente.

"Queratolíticos": Tal como se usa en el presente documento, los "queratolíticos" (agentes descamantes) actúan eliminando las capas externas del estrato córneo. Esto es particularmente útil en las zonas hiperqueratósicas. Los queratolíticos incluyen peróxido de benzoilo, fluorouracilo, resorcinol, ácido salicílico, tretinoína, y similares.

"Agente hidratante": Como se usa en el presente documento, un "agente hidratante" es una sustancia que añade o restaura la humedad de la piel. Los ejemplos representativos de agentes hidratantes o humectantes que son útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, acetamida monoetanolamina urazol, aloe vera en cualquiera de sus diversidad de formas (por ejemplo, gel de aloe vera), alantoína, guanidina, ácido glicólico y sales glicolato (por ejemplo, sal de amonio y sal de alquil amonio cuaternario), ácido hialurónico, lactamida monoetanolamina, polietilenglicoles, polihidroxi alcoholes (por ejemplo, sorbitol, glicerol, hexanotriol, propilenglicol, butileno glicol, hexilenglicol y similares), azúcares y almidones, derivados de azúcar y almidón (por ejemplo, glucosa alcoxilada), y cualquiera combinación de los mismos.

"Agentes antiinflamatorios no esteroideos": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agentes antiinflamatorios no esteroideos" se refiere a un gran grupo de agentes que son similares en su acción a la aspirina, incluyendo acetaminofeno, Advil®, Aleve®, ibuprofeno, naproxeno sódico y Tylenol®. Los ejemplos adicionales de agentes antiinflamatorios no esteroideos que son útiles en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, derivados de ácido acético (por ejemplo, acematacina, clindanaco, diclofenaco, felbinaco, fenclufenaco, fentiazaco, furofenaco, indometacina, isoxepaco, ketorolaco, oxepinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), benorilato, diflunisal, disalcida, fenamatos (por ejemplo, los ácidos flufenámico, meclofenámico, mefenámico, niflúmico y tolfenámico), fendosal, oxicamas (por ejemplo, CP-14.304, isoxicam, piroxicam, sudoxicam, y tenoxicam), derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, tiaprofénico y tioxaprofeno), pirazoles (por ejemplo, azapropazona, feprazona, oxifenbutazona, fenilbutazona y trimetazona), safaprina, solprina, trilisato.

"Potenciador de la penetración" y "potenciador de la penetración farmacéuticamente aceptable": La expresión "potenciador de la penetración" y "potenciador de la penetración farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, es un agente no tóxico que potencia la biodisponibilidad de una composición tópica. En algunas realizaciones, se sabe que un potenciador de la penetración acelera el suministro de una sustancia a través de la piel (por ejemplo, alterando la función de barrera de la piel sin comprometer sus efectos de barrera contra microorganismos y toxinas). Típicamente, se selecciona un potenciador de la penetración para que no sea tóxico para la piel del receptor previsto (por ejemplo, ser humano). Un potenciador de la penetración también es compatible convenientemente con cualquier principio activo farmacéutico con el que se administra. Los potenciadores de la penetración representativos incluyen, por ejemplo, y sin limitación, agentes tales como azacicloheptano-2-onas 1-sustituidas (por ejemplo, 1-n-dodecilciclazicloheptano-2-ona, disponible con el nombre comercial Azona® de Whitby Research Incorporated, Richmond, Va.), disolventes apróticos dipolares (por ejemplo, N,N-dimetilacetamida ("DMA"), decilmethylsulfóxido ("C₁₀ MSO"), dimetil formamida ("DMF"), dimethylsulfóxido ("DMSO") y N-metil-2-pirrolidona ("NMP")), fosfolípidos (por ejemplo, alantoína, alcoholes de ácidos grasos, lecitina, alcoholes, incluyendo glicerol, tales como laurato de polietilenglicol ("PGML"), monolaurato de glicerol ("GML"), urazol, y similares). Los potenciadores de la penetración también pueden ser un aceite vegetal, tal como, pero sin limitación, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de cártamo y aceite de oliva. Los potenciadores de la penetración adicionales pueden encontrarse, en general, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed. (Gennaro, A. R., *et al.*, eds.) Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia (2000), que se incorpora por referencia en el presente documento.

"Agente ajustador del pH": Como se usa en el presente documento, la expresión "agente ajustador del pH", como se usa en el presente documento, es un agente que imparte las características de pH adecuadas a composiciones proporcionadas en el presente documento, (por ejemplo, un pH sustancialmente neutro), cuyo pH depende de la utilización específica de la composición. En algunas realizaciones, como el pH de la piel es 5,5, puede ser deseable formular composiciones para aplicación cutánea tópica (para evitar la irritación) que tengan un valor de pH en un intervalo de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 7,0, o en un intervalo de aproximadamente 5,0 y 6,0, o aproximadamente 5,5, o sustancialmente 5,5. Los agentes ajustadores de pH adecuados incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, uno o más ácidos adípicos, tampones, ácidos cítricos, hidróxidos de calcio, glicinas, aluminometasilicatos de magnesio, o combinaciones de los mismos.

"Éster farmacéuticamente aceptable": El término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos

alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo no tiene ventajosamente más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos. En algunas realizaciones, los ésteres se escinden por enzimas, tales como estererasas.

5 **"Profármacos farmacéuticamente aceptables"**: La expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere a los profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores con demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, proporcional con una relación
10 razonable de beneficio/riesgo, y eficaz para su uso pretendido, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto de partida de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en sangre. Un análisis extenso se proporciona en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

15 **"Conservante"**: Tal como se usa en el presente documento, el término "conservante" tiene su significado comprendido en la técnica y se refiere a un agente que protege frente a modificaciones químicas no deseadas de uno o más componentes en una composición (por ejemplo, protección contra una modificación química no deseada de un principio activo). Los conservantes adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, uno o más alcanoles, EDTA disódica, sales de EDTA, conjugados de EDTA-ácido graso, isotioazolinona, parabenos, tales como metilparabeno y propilparabeno, propilenglicoles, sorbatos, derivados de urea, tales como diazolidinil urea, o combinaciones de los mismos.

25 **"Propulsor"**: Tal como se usa en el presente documento, el término "propulsor" se refiere a un agente que impulsa en suministro de una composición en forma, por ejemplo, vaporizada, de aerosol nebulizado o de pulverización. A menudo se usan propulsores en inhaladores de dosis medida para el tratamiento del asma y otros trastornos respiratorios y para tratamientos sistémicos, tales como la insulina para la diabetes. También se usan propulsores, por ejemplo, en inhaladores nasales para el tratamiento de la rinitis alérgica, pulverizaciones tópicas, pulverizaciones
30 orales y otras aplicaciones de aerosol. Un ejemplo de dichos propulsores, sin limitación, son los propulsores farmacéuticos Dymel® fabricados por DuPont™ (Wilmington, DE).

"Grupo protector": Un experto en la técnica apreciará que los métodos sintéticos, como se describen en el presente documento, utilizan una diversidad de grupos protectores. Por la expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, se entiende que un resto funcional particular, por ejemplo, O, S o N, se bloquea temporalmente de manera que pueda realizarse una reacción selectivamente en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. En realizaciones preferidas, un grupo protector reacciona selectiva con un buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones proyectadas; el grupo protector debe eliminarse selectivamente con un buen rendimiento mediante reactivos fácilmente disponibles y preferiblemente no tóxicos que no ataquen a los demás grupos funcionales; el grupo protector forma un derivado fácilmente separable (más preferiblemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tiene un mínimo de funcionalidad adicional para evitar sitios de reacción adicionales. Como se detalla en el presente documento, pueden utilizarse grupos protectores oxígeno, azufre, nitrógeno y carbono. Los grupos protectores hidroxilo incluyen metilo, metoximetilo (MOM), metiltiommetilo (MTM), *t*-butiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (*p*-AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiraniolo (THP), 3-bromotetrahidropiraniolo, tetrahidrotiopiraniolo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiraniolo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiraniolo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuraniolo, tetrahidrotiofuraniolo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, *N*-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroformilimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzóiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pyrenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, S,S-dióxido de bencisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*-butilmtoxifenilsililo (TBMPS), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoate (levulinato), 4,4-(etilenoditio)pentanoato (levulinoiliditioacetato), pivaloato, adamantanoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), metil carbonato de alquilo, carbonato de 9-fluorenilmetiloo (Fmoc), etil carbonato de alquilo, 2,2,2-tricloroetil carbonato de alquilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de

2-(fenilsulfonil)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio) etilo (Peoc), isobutil carbonato de alquilo, vinil carbonato de alquilo, alil carbonato de alquilo, *p*-nitrofenil carbonato de alquilo, bencil carbonato de alquilo, *p*-metoxibencil carbonato de alquilo, 3,4-dimetoxibencil carbonato de alquilo, *o*-nitrobencil carbonato de alquilo, *p*-nitrobencil carbonato de alquilo, *S*-bencil tiocarbonato de alquilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-buteniato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato, -naftoato, nitrato, alquilo *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato, alquilo *N*-fenilcarbamato, borato, dimetilfosfinotioilo, alquilo 2,4-dinitrofenilsulfenato, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts). Para proteger 1,2- o 1,3-dioles, los grupos protectores incluyen metilen acetal, etiliden acetal, 1-*t*-butiletiliden cetal, 1-feniletiliden cetal, (4-metoxifenil)etiliden acetal, 2,2,2-tricloroetiliden acetal, acetona, ciclopentiliden cetal, ciclohexiliden cetal, cicloheptiliden cetal, benciliden acetal, *p*-metoxibenciliden acetal, 2,4-dimetoxibenciliden cetal, 3,4-dimetoxibenciliden acetal, 2-nitrobenciliden acetal, metoximetilen acetal, etoximetilen acetal, dimetoximetilen orto éster, 1-metoxietiliden orto éster, 1-etoxiethyliden orto éster, 1,2-dimetoxietiliden orto éster, α -metoxibenciliden orto éster, derivado de 1-(*N,N*-dimetilamino)etilideno, derivado de α -(*N,N'*-dimetilamino)bencilideno, 2-oxaciclopentiliden orto éster, grupo di-*t*-butilsilileno (DTBS), derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropilidisiloxanilidene) (TIPDS), derivado de tetra-*t*-butoxidisiloxan-1,3-diilideno (TBDS), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, boronato de etilo y boronato de fenilo. Los grupos protectores amino incluyen carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinnamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinnamilo (Noc), carbamato de 8-quinolio, carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltoetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-bencisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Troc), carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metilo, derivado de fenotiazinil-(10)-carbonilo, derivado de *N'*-*p*-toluenosulfonilaminocarbonilo, derivado de *N'*-fenilaminotiocarbonilo, carbamato de *t*-amilo, tiocarbamato de *S*-bencilo, carbamato de *p*-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de *p*-(*p'*-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo, carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, acetoacetamida, (*N'*-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, derivado de *N*-acetilmetionina, *o*-nitrobenzamida, *o*-(benzoiloximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiassuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimide, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametilidisilazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-piridin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosubencilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenoamina, *N*-ferrocenilmetilamino (Fcm), *N'*-óxido de *N*-2-picollamino, *N*-1,1-dimetiltiometilenoamina, *N*-bencilidenoamina, *N*-*p*-metoxibencilidenoamina, *N*-difenilmetilenoamina, *N*-[(2-piridil)mesitil]metilenoamina, *N*-(*N',N'*-dimetilaminometileno)amina, *N,N'*-isopropilidenodiamina, *N*-*p*-nitrobencilidenoamina, *N*-salicilidenoamina, *N*-5-clorosalicilidenoamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenoamina, *N*-ciclohexilidenoamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborónico, *N*-[fenil(pentacarbonilcromo- o tungsteno)carbonil]amina, quelato *N*-cobre, quelato *N*-cinc, *N*-nitroamina,

N-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetilfosfinamida (Mpt), difenilfosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, benzenosulfenamida, *o*-nitrobenzenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobenzenosulfenamida, pentaclorobenzenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibenzenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 3-nitropiridinasulfenamida (Npys), 5 *p*-toluenosulfenamida (Ts), benzenosulfenamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenzenosulfenamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibenzenosulfenamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibenzenosulfenamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibenzenosulfenamida (Mte), 4-metoxibenzenosulfenamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbenzenosulfenamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbenzenosulfenamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfenamida (Pmc), metanosulfenamida (Ms), β -trimetilsililetanosulfenamida (SES), 10 9-antracensulfenamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)benzenosulfenamida (DNMBS), bencilsulfenamida, trifluorometilsulfenamida, y fenacilsulfenamida. Los grupos protectores ejemplares se detallan en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que la presente invención no pretende limitarse a estos grupos protectores; en su lugar, pueden identificarse fácilmente una diversidad de grupos protectores equivalentes adicionales usando los 15 criterios anteriores, y utilizarse en el método de la presente invención. Además, se describen una diversidad de grupos protectores en Projective Groups in Organic Synthesis, Tercera Ed. Greene, T.W. y Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999, cuyo contenido en su totalidad se incorporan por la presente por referencia.

"Protector": Como se usa en el presente documento, el término "protector" se refiere a un agente que aísla la superficie expuesta de la piel u otra membrana de estímulos dañinos o molestos. Los protectores ejemplares incluyen 20 polvos sueltos, adsorbentes, agentes protectores mecánicos, y yesos. Los protectores mecánicos generalmente son coloides o yesos, e incluyen, por ejemplo gel de hidróxido de aluminio, colodión, dimeticona, gasa de vaselina, película de gelatina absorbible, esponja de gelatina absorbible, gelatina de cinc, kaolín, lanolina, lanolina anhidra, aceite mineral, emulsión de aceite mineral, aceite mineral ligero, aceite de oliva, aceite de cacahuete, vaselina, siliconas, hidrocoloides, y similares. En algunas realizaciones, un protector incluye una película continua adherente que puede 25 ser flexible o semi-rígida dependiendo de los materiales y las formulaciones, así como la manera en la que se aplican. En algunas realizaciones, un "protector" puede ser un "demulcente" como se describe en el presente documento.

"Racémico": Como se usa en el presente documento, una mezcla racémica se refiere a aproximadamente el 50 % de un enantiómero y aproximadamente el 50 % de su enantiómero correspondiente con respecto a todos los centros 30 quirales en una molécula. Los compuestos de la presente invención pueden incluir mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas y mezclas racémicas.

"Agente esclerosante": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente esclerosante" se refiere a un agente (por ejemplo, irritante químico) que se inyecta en una vena en la escleroterapia. Los esclerosantes ejemplares 35 incluyen laureth 9 y oleato de etanolamina, morruato sódico, tetradecilsulfato de sodio.

"Molécula pequeña": En general, tal como se usa en el presente documento, la expresión "**molécula pequeña**" se refiere a un compuesto orgánico sintetizado en el laboratorio o encontrado en la naturaleza. Típicamente, una 40 molécula pequeña se caracteriza por que contiene varios enlaces carbono-carbono, y tiene un peso molecular de menos de 1500, aunque esta caracterización no pretende ser limitante para los fines de la presente invención. Las moléculas pequeñas que actúan como agentes de unión tal como se describen en el presente documento son típicamente moléculas pequeñas que tienen un resto de nitrógeno básico.

"Agente solubilizante": Como se usa en el presente documento, la expresión "agente solubilizante" son aquellas 45 sustancias que permiten que los solutos se disuelvan. Los ejemplos representativos de agentes solubilizantes que son útiles en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, solubilizantes formadores de complejos (por ejemplo, ácido cítrico, etilendiamina-tetraacetato, meta-fosfato sódico, ácido succínico, urea, ciclodextrina, polivinilpirrolidona, dietilamonio-orto-benzoato, etc.), *n*-óxidos de *n*-alquilo amina, solubilizantes formadores de micelas (por ejemplo, TWEEN.RTM, incluyendo TWEEN 80,RTM), disolventes orgánicos (por ejemplo, acetona, 50 fosfolípidos y ciclodextrinas), polioxámeros, polioxietileno *n*-alquil éteres, y éster de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán.

"Agente antiinflamatorio esteroideo": Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente antiinflamatorio esteroideo" se refiere a uno cualquiera de numerosos compuestos que contienen un sistema de 4 55 anillos de 17 carbonos e incluye los esteroides, diversas hormonas (como los esteroides anabólicos), y glucósidos. Los ejemplos representativos de fármacos antiinflamatorios esteroideos incluyen, sin limitación, corticosteroides, tales como alfa-metil dexametasona, amcinafel, amcinafida, dipropionatos de beclometasona, dipropionato de beclometasona, betametasona y el equilibrio de sus ésteres, cloroprednisona, acetato de cloroprednisona, clescinolona, valerato de clobetasol, clocortelona, cortisona, cortodoxona, desonida, acetato de desoxicorticosterona, desoximetasona, dexametasona, dexametasona-fosfato, diclorisona, diclorisona, diacetato de diflurasona, valerato de diflucortolona, diacetato de difluorosona, diacetato de diflurosona, difluprednato, fluadrenolona, flucetonida, acetónido de fluclorolona, flucloronida, butilésteres de flucortina, fludrocortisona, fludrocortisona, fludrocortisona, pivalato de flumetasona, flunisolida, fluocinonida, flucortolona, fluorometalona, acetónido de fluosinolona, fluperolona, acetato de fluprednidenolona (fluprednilideno), fluprednisolona, acetónido de fluradrenolona, fluradrenolona, flurandrenolona, halcinonida, hidrocortamato, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, 65 ciclopentilpropionato de hidrocortisona, hidrocortisona, hidroxitriamcinolona, medrisona, meprednisona,

metilprednisolona, parametasona, prednisolona, prednisona, acetónido de triamcinolona, triamcinolona y combinaciones de los mismos.

5 **"Sustituido"**: Se apreciará que los compuestos, como se describen en el presente documento, pueden estar sustituidos con cualquier número de sustituyentes o restos funcionales. En general, el término "sustituido" ya esté precedido por el término "opcionalmente" o no, y los sustituyentes contenidos en las fórmulas de esta invención, se refieren al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Como se usa en el
10 presente documento, el término "sustituido" se contempla que incluye todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los heteroátomos tales como nitrógeno, pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Además,
15 esta invención no pretende limitarse de ninguna manera por los sustituyentes permisible de compuestos orgánicos. Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables útiles en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades infecciosas o trastornos proliferativos. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para detectarse y preferiblemente durante un
20 periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento.

Algunos ejemplos de sustituyentes de los restos alifáticos que se han descrito anteriormente (y otros) de compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, alifático; heteroalifático; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo;
25 alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x en los que cada aparición de R_x incluye independientemente, pero sin limitación, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en los que cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo que se han descrito anteriormente y en el
30 presente documento puede estar sustituido o sin sustituir, ser ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, y en los que cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo que se han descrito anteriormente y en el presente documento puede estar sustituido o sin sustituir. Los ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran por las realizaciones específicas descritas en el presente documento.

35 **"Espesantes"**: Como se usa en el presente documento, el término "espesante" se refiere a agentes que hacen una composición más densa o viscosa en consistencia. Los espesantes adecuados que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, por ejemplo, polímeros solubles en agua no iónicos, tales como hidroxietilcelulosa (disponibles en el mercado con la marca registrada Natrosol.RTM 250 o 350), polímeros solubles en agua catiónicos, tales como Polyquat 37 (disponibles en el mercado con la marca comercial Synthalen.RTM CN), alcoholes grasos,
40 ácidos grasos, polímeros aniónicos, y sus sales alcalinos y mezclas de los mismos.

"Tio": El término "tio" usado en solitario o como parte de un resto mayor como en "alquiltio", "ariltio", "heteroalquiltio", o "heteroariltio" se refiere a la presencia de un átomo de azufre (por ejemplo, como reemplazo de un oxígeno). Por ejemplo, "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la molécula precursora a través de un átomo de azufre. De forma análoga, "ariltio" se refiere a un grupo arilo, como se ha definido previamente,
45 unido a la molécula precursora a través de un átomo de azufre.

"Trata", "tratar" y "tratamiento": Tal como se usa en el presente documento, los términos "trata", "tratar" y "tratamiento" contemplan una acción que sucede mientras un paciente padece la enfermedad o trastorno especificado, que reduce la gravedad de la enfermedad o trastorno. Por lo tanto, "trata", "tratar" y "tratamiento" se refieren a cualquier tipo de tratamiento que confiere un beneficio a un sujeto aquejado de una enfermedad, incluyendo la mejora en la afección del sujeto (por ejemplo, en uno o más síntomas), el retraso de la progresión de la enfermedad, la prevención o retraso de la aparición de la enfermedad, etc.
50

55 **"Compuesto del documento US 5.043.268"**: Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto del documento US 5.043.268" contempla cualquier compuesto descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5.043.268.

60 **"Compuesto del documento US 5.202.456"**: Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto del documento US 5.202.456" contempla cualquier compuesto descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5.202.456.

"Compuesto del documento US 5.705.528": Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto del documento US 5.705.528" contempla cualquier compuesto descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5.705.258.

65 **"Compuesto del documento US 2005/0277694"**: Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto del documento US 2005/0277694" contempla cualquier compuesto descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2005/0277694.

"**Compuesto del documento US 2007/0004803**": Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto del documento US 2007/0004803" contempla cualquier compuesto descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2007/0004803.

5 "**Compuesto del documento US 2009/0155186**": Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto del documento US 2009/0155186" contempla cualquier compuesto descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2009/0155186.

10 "**Compuesto del documento US 2009/0170917**": Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto del documento US 2009/0170917" contempla cualquier compuesto descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2009/0170917.

15 "**Compuesto del documento US 12/867.796**": Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto del documento US 12/867.796" contempla cualquier compuesto descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 12/867.796 (en base a la publicación mundial WO 2009/102997).

20 "**Compuesto del documento US 12/616.781**": Como se usa en el presente documento, la expresión "Compuesto del documento US 12/616.781" contempla cualquier compuesto descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 12/616.781.

"**Vitamina**": Tal como se usa en el presente documento, el término "vitamina" se refiere a cualquiera de diversas sustancias orgánicas esenciales en cantidades minúsculas para la nutrición de la mayoría de los animales que actúan especialmente como coenzimas y precursores de coenzimas en la regulación de procesos metabólicos. Los ejemplos no limitantes de vitaminas útiles en el contexto de la presente invención incluyen la vitamina A y sus análogos y derivados: retinol, retinal, palmitato de retinilo, ácido retinoico, tretinoína, iso-tretinoína (conocidos colectivamente como retinoides), vitamina E (tocoferol y sus derivados), vitamina C (ácido L-ascórbico y sus ésteres y otros derivados), vitamina B₃ (niacinamida y sus derivados), alfa hidroxí ácidos (tales como ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, etc.) y beta hidroxí ácidos (tales como ácido salicílico y similares).

30 Descripción de las figuras

La **figura 1** presenta una tabla que ilustra el intervalo de resultados de CI50 (µg/ml) obtenidos para BPO, desoxiciclina, AFC, compuesto **A**, compuesto **B**, compuesto **C**, compuesto **D**, compuesto **E**, compuesto **F**, compuesto **G**, compuesto **H**, compuesto **I**, compuesto **J**, compuesto **K** y compuesto **L**, demostrando la propiedad antibacteriana.

La **figura 2** presenta una gráfica lineal que ilustra las curvas de crecimiento para *Propionibacterium acnes* obtenidas con BPO, AFC, compuesto **G** y compuesto **H**, demostrando la propiedad antibacteriana.

La **figura 3** presenta diagramas de barras que ilustran la concentración de la bacteria *P. acnes* obtenidas con diferentes concentraciones de AFC y compuesto **A**, demostrando la concentración bactericida mínima para los compuestos.

La **figura 4** presenta una tabla que resume los intervalos de actividad determinados para un ensayo de actividad de MPO usando un modelo de inflamación de la oreja de ratón inducida por *P. acnes*, determinada con dexametasona (administrada a una dosis de 1,6 mg/20 µl), clobetasol (administrado a una dosis de 0,1 mg/20 µl), ácido salicílico (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), AFC (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 µl), compuesto **A** (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 µl), compuesto **B** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **D** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **F** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **G** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **I** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **J** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **K** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl) y compuesto **L** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), demostrando que los compuestos ejemplares de la invención tienen una actividad anti-acné elevada o moderada.

La **figura 5** presenta una tabla que resume los intervalos de actividad determinados para un ensayo de liberación de la citocina IL-6 usando un modelo de inflamación de la oreja de ratón inducida por *P. acnes*, determinada con dexametasona (administrada a una dosis de 1,6 mg/20 µl), clobetasol (administrado a una dosis de 0,1 mg/20 µl), ácido salicílico (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), AFC (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 µl), compuesto **A** (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 µl), compuesto **B** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **D** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **F** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **G** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **I** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **J** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), compuesto **K** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl) y compuesto **L** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 µl), demostrando que los compuestos ejemplares de la invención tienen una actividad anti-acné elevada o moderada.

La **figura 6** presenta una tabla que resume los intervalos de actividad determinados para un ensayo de liberación de la citocina TNF-α usando un modelo de inflamación de la oreja de ratón inducida por *P. acnes*, determinada con

dexametasona (administrada a una dosis de 1,6 mg/20 μ l), clobetasol (administrado a una dosis de 0,1 mg/20 μ l), ácido salicílico (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), AFC (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **A** (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **B** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **D** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **F** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **G** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **I** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **J** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **K** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l) y compuesto **L** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), demostrando que los compuestos ejemplares de la invención tienen una actividad anti-acné elevada o moderada.

La figura 7 presenta una tabla que resume los intervalos de actividad determinados para un ensayo de liberación de la citocina IL-8 usando un modelo de inflamación de la oreja de ratón inducida por *P. acnes*, determinada con dexametasona (administrada a una dosis de 1,6 mg/20 μ l), clobetasol (administrado a una dosis de 0,1 mg/20 μ l), ácido salicílico (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), AFC (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **A** (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **B** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **D** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **F** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **G** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **I** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **J** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **K** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l) y compuesto **L** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), demostrando que los compuestos ejemplares de la invención tienen una actividad anti-acné elevada o moderada.

La figura 8 presenta una tabla que resume los intervalos de actividad determinados para un ensayo de liberación de la citocina IL-1 β usando un modelo de inflamación de la oreja de ratón inducida por *P. acnes*, determinada con dexametasona (administrada a una dosis de 1,6 mg/20 μ l), clobetasol (administrado a una dosis de 0,1 mg/20 μ l), ácido salicílico (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), AFC (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **A** (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **D** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **F** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **G** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l) y compuesto **I** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), demostrando que los compuestos ejemplares de la invención tienen una actividad anti-acné elevada o moderada.

La figura 9 presenta un diagrama de barras que ilustra los niveles de IL-8 (pg/ml) que demuestra una inhibición dependiente de la dosis de liberación de IL-8 inducida por *P. acnes* con compuesto **K**, determinada usando cultivos celulares de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK).

La figura 10 presenta un diagrama de barras que ilustra los niveles de IL-8 (pg/ml) que demuestra una inhibición dependiente de la dosis de liberación de IL-8 inducida por LPS-TLR4 con AFC (Panel A) y compuesto **A** (Panel B), determinada usando cultivos de la línea 1 de células endoteliales microvasculares humanas (HMEC-1).

La figura 11 presenta un diagrama de barras que ilustra los niveles de IL-8 (pg/ml) que demuestra una inhibición dependiente de la dosis de liberación de IL-8 inducida por PGN-TLR2 con compuesto **K**, determinada usando cultivos celulares de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK).

La figura 12 presenta diagramas de barras que ilustran los niveles de IL-8 (pg/ml) obtenidos para AFC (Panel (i)) y compuesto **A** (Panel (ii)) en presencia (panel A) y ausencia (panel B) de ATP- γ S, demostrando una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de IL-8 inducida por el receptor prurinérgico ATP- γ S, determinada usando cultivos de la línea 1 de células endoteliales microvasculares humanas (HMEC-1).

La figura 13 presenta diagramas de barras que ilustran los niveles de MCP-1 (pg/ml) obtenidos para AFC (Panel (i)) y compuesto **A** (Panel (ii)) en presencia (panel A) y ausencia (panel B) de ATP- γ S, demostrando una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de MCP-1 inducida por el receptor prurinérgico ATP- γ S, determinada usando cultivos de la línea 1 de células endoteliales microvasculares humanas (HMEC-1).

La figura 14 presenta diagramas de barras que ilustran los niveles de Gro α (pg/ml) obtenidos para AFC en presencia (panel A) y ausencia (panel B) de ATP- γ S, demostrando una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de Gro α inducida por el receptor prurinérgico ATP- γ S, determinada usando cultivos de la línea 1 de células endoteliales microvasculares humanas (HMEC-1).

La figura 15 es un diagrama de barras que ilustra los niveles de IL-8 (pg/ml) obtenidos para el compuesto **A**, demostrando una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de IL-8 inducida por TPA, determinada usando cultivos celulares de queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK).

La figura 16 es un diagrama que ilustra los niveles de IL-8 (pg/ml) obtenidos para AFC, compuesto **A** y compuesto **B**, demostrando una inhibición dependiente de la dosis de la liberación de IL-8 inducida por TNF-alfa, determinada usando cultivos de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC).

65

Descripción detallada de algunas realizaciones

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que determinados compuestos de isoprenilo muestran actividad antibacteriana y, por lo tanto, pueden citarse como agentes antibacterianos. Dichos agentes antibacterianos son útiles en la inhibición del crecimiento de células bacterianas o para la muerte de células bacterianas o para la descolonización bacteriana de las superficies, y/o en el tratamiento, prevención y gestión de las afecciones de tipo bacteriano.

Como se describe en el presente documento, la presente invención se refiere a determinados compuestos que están relacionados con AFC y por lo tanto se citan como compuestos de isoprenilo.

Métodos de la presente invención

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona, *entre otras cosas*, métodos y compuestos para su uso para tratar, prevenir o mejorar los síntomas de enfermedades, trastornos o afecciones de tipo epitelial, causadas o agravadas por bacterias en animales, particularmente seres humanos, que necesiten tratamiento para las mismas. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados son útiles para afecciones de tipo epitelial (por ejemplo, afecciones cutáneas, afecciones respiratorias, afecciones nasales, afecciones oculares, afecciones orales, afecciones del oído externo, afecciones vaginales, afecciones genitourinarias, afecciones rectales, afecciones de tipo bacteriano de tejidos similares, etc.).

En algunas realizaciones, las afecciones cutáneas ejemplares incluyen impétigo; acné común; eccema; dermatitis atópica; dermatitis infecciosa; psoriasis; rosácea; eritema; celulitis necrotizante; ántrax cutáneo; celulitis; erisipela; ectima; ántrax cutáneo; fascitis necrotizante; gangrena; septicemia; pioderma; endocarditis; infección interdigital del pie; sicosis de la barba; forúnculos y carbúnculos; síndrome de la piel escaldada estafilocócica; dactilitis distal bullosa; paroniquia aguda; foliculitis; difteria cutánea; eritrasma; colonización bacteriana de heridas abiertas (por ejemplo, cortes, lesiones, arañazos, quemaduras, laceraciones, heridas crónicas, mordeduras de animales infectadas, ulceraciones, etc.).

En algunas realizaciones, las afecciones respiratorias ejemplares incluyen neumonía; neumonitis por hipersensibilidad; infecciones del tracto respiratorio superior e inferior (por ejemplo, infecciones bacterianas secundarias en la bronquitis crónica, asma, etc.); enfermedad pulmonar obstructiva crónica; difteria; displasia broncopulmonar; tos ferina; legionelosis (por ejemplo, enfermedad del legionario, fiebre de Pontiac; faringitis, etc.).

En algunas realizaciones, las afecciones nasales ejemplares incluyen rinitis bacteriana, sinusitis paranasal, etc.

En algunas realizaciones, las afecciones oculares ejemplares incluyen blefaritis crónica; endoftalmitis, etc.

En algunas realizaciones, las afecciones orales ejemplares incluyen gingivitis; caries dental; caries de la primera infancia, etc.

En algunas realizaciones, las afecciones del oído externo ejemplares incluyen otitis media, etc.

En algunas realizaciones, las afecciones vaginales ejemplares incluyen vaginosis bacteriana; chancroide; sífilis; donovanosis; gonorrea; linfogranuloma venéreo; uretritis no gonocócica; infección estafilocócica, vulvovaginitis; etc.

En algunas realizaciones, las afecciones genitourinarias ejemplares incluyen, por ejemplo, granuloma inguinal, infecciones perianales, etc.

En algunas realizaciones, las bacterias incluyen bacterias Gram-positivas. En algunas realizaciones, las bacterias incluyen bacterias Gram-negativas. En algunas realizaciones, las bacterias incluyen Gram-variables. Las bacterias Gram-positivas particularmente relevantes incluyen, por ejemplo, *Actinomyces* sp. (por ejemplo, *Actinomyces israelii*, etc.); *Bacillus* sp. (por ejemplo, *Bacillus anthracis*, etc.); *Corynebacterium* sp. (por ejemplo, *Corynebacterium diphtheriae*, etc.); *Enterococcus* sp. (por ejemplo, *Enterococcus faecalis*, etc.); *Gardnerella* sp. (por ejemplo, *Gardnerella vaginalis*, etc.); *Mobiluncus* sp. (por ejemplo, *Mobiluncus curtisii*, *Mobiluncus mulieris*, etc.); *Mycobacterium* sp. (por ejemplo, *Mycobacterium immunogenum*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.); *Mycoplasma* sp. (por ejemplo, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae*, *Mycoplasma meleagridis*, *Mycoplasma gallinarum*, *Mycoplasma anatis*, *Mycoplasma hominis*, etc.); *Nocardia* sp. (por ejemplo, *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia caviae*, etc.); *Propionibacterium* sp. (por ejemplo, *Propionibacterium acnes*, *Propionibacterium propionicus*, *Propionibacterium freudenreichii*, etc.); *Staphylococcus* sp. (por ejemplo, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pseudintermedius*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus pyogenes*, etc.); *Streptococcus* sp. (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus pyogenes*, etc.).

- Las bacterias Gram-negativas particularmente relevantes incluyen, por ejemplo, *Actinobacillus* sp. (por ejemplo, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, etc.); *Bordatella* sp. (por ejemplo, *Bordatella pertussis*, etc.); *Branhamella* (*Moraxella*) sp. (por ejemplo, *Branhamella catarrhalis*, etc.); *Calymmatobacterium* sp. (por ejemplo, *Calymmatobacterium granulomatis*, etc.); *Chlamydia* sp. (por ejemplo, *Chlamydia trachomatis*, etc.); *Chlamydophila* sp. (por ejemplo, *Chlamydophila pneumoniae*, etc.); *Eikenella* sp. (por ejemplo, *Eikenella corrodens*, etc.); *Enterobacter* sp. (por ejemplo, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, etc.); *Escherichia* sp. (por ejemplo, *Escherichia coli*, etc.); *Fusobacterium* sp. (por ejemplo, *Fusobacterium nucleatum*, etc.); *Gardnerella* sp. (por ejemplo, *Gardnerella vaginalis*, etc.); *Haemophilus* sp. (por ejemplo, *Haemophilus influenza*, *Haemophilus ducreyi*, etc.); *Histophilus* sp. (por ejemplo, *Histophilus somnus*, etc.); *Klebsiella* sp. (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae*, etc.); *Legionella* sp. (por ejemplo, *Legionella pneumophila*, etc.); *Mannheimia* sp. (por ejemplo, *Mannheimia haemolytica*, etc.); *Neisseria* sp. (por ejemplo, *Neisseria gonorrhoeae*, etc.); *Ornithobacterium* sp. (por ejemplo, *Ornithobacterium rhinotracheale*, etc.); *Pasteurella* sp. (por ejemplo, *Pasteurella multocida*, etc.); *Pneumocystis* sp. (por ejemplo, *Pneumocystis carinii*, etc.); *Prevotella* sp. (por ejemplo, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella intermedia*, etc.); *Proteus* sp. (por ejemplo, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, etc.); *Pseudomonas* sp. (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, etc.); *Treponema* sp. (por ejemplo, *Treponema pallidum*, etc.); *Ureaplasma* sp. (por ejemplo, *Ureaplasma urealyticum*, etc.); *Vibrio* sp. (por ejemplo, *Vibrio vulnificus*, etc.); *Yersinia* sp. (por ejemplo, *Yersinia pestis*, etc.). Las bacterias Gram-variables particularmente relevantes incluyen, por ejemplo, *Gardnerella* sp. (por ejemplo, *Gardnerella vaginalis*, etc.).
- 5
- 10
- 15
- 20 En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial pueden asociarse con indicaciones clínicas (por ejemplo, infección). En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial pueden no asociarse con indicaciones clínicas (por ejemplo, infección). En algunas realizaciones, las afecciones de tipo epitelial se asocian con indicaciones clínicas (por ejemplo, infección).
- 25 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar afecciones de tipo epitelial en animales, incluyendo seres humanos que necesiten tratamiento para las mismas. En algunas realizaciones, los métodos de la presente invención son útiles para tratar afecciones de tipo epitelial en animales, incluyendo animales veterinarios que necesiten tratamiento para las mismas.
- 30 En algunas realizaciones, el uso descrito en el presente documento comprende una etapa de administración a un animal, incluyendo un ser humano que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, **lf** y/o en las clases y subclases descritas del mismo.
- 35 En algunas realizaciones proporcionadas en el presente documento, el uso es para la desinfección de una superficie, tal como piel o una superficie de un dispositivo médico, etc.
- 40 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados eliminan, inactivan, inhiben el crecimiento de y/o descolonizan bacterias sobre una superficie. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados son útiles para eliminar, inactivar, inhibir el crecimiento de y/o descolonizar bacterias en películas biológicas sobre una superficie. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados son útiles para prevenir que el crecimiento o la colonización de bacterias forme películas biológicas sobre una superficie.
- 45 En algunas realizaciones, la presente invención abarca el hallazgo de que determinados compuestos de isoprenilo muestran una actividad antibacteriana superior, medida por el efecto sobre el crecimiento bacteriano al administrar dichos compuestos, cuando se compara con agentes anti-bacterianos conocidos en la técnica. Los compuestos de isoprenilo ejemplares descritos que tienen propiedades antibacterianas mejoradas en relación a, por ejemplo, el peróxido de benzoílo (BPO), incluyen, pero sin limitación, compuesto **A**, compuesto **B**, compuesto **C**, compuesto **D**, compuesto **E**, compuesto **F**, compuesto **G**, compuesto **H**, compuesto **I**, compuesto **J**, compuesto **K** y compuesto **L**. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo se administran a un sujeto que padece o es susceptible a una o más afecciones causadas o agravadas por bacterias. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo se administran sobre una superficie (por ejemplo, superficie epitelial) colonizada por bacterias o susceptible de ser colonizada por bacterias, en la que el compuesto de isoprenilo tiene un efecto desinfectante.
- 50
- 55 Sin desear quedar ligados a cualquier teoría particular, se cree que la exposición bacteriana desencadena determinadas cascadas de transducción de señales que provocan determinadas respuestas inmunitarias y/o inflamatorias, que dan como resultado la liberación de una serie de mediadores inflamatorios, tales como citocinas y quimiocinas. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos y las composiciones de los mismos modulan los niveles de mediadores inflamatorios, por ejemplo, citocinas. Los ejemplos no limitantes de mediadores inflamatorios modulados por los compuestos de isoprenilo descritos y las composiciones de los mismos incluyen, pero sin limitación, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12/IL-23 p40, IL13, IL-17, IL-18, TGF- β , IFN- γ , GM-CSF, Gro α , MCP-1 y TNF- α . Sin desear quedar ligados a cualquier teoría particular, se cree que los compuestos de isoprenilo descritos y las composiciones de los mismos modulan los niveles de mediadores inflamatorios que se asocian con una diversidad de vías de transducción de señales. Los ejemplos no limitantes de vías de transducción de señales que dan como resultado la liberación de mediadores inflamatorios, tales como citocinas, incluyen, pero sin limitación las mediadas por proteína G, mediadas por PPAR, mediadas por receptores de tipo Toll, y mediadas por el receptor de TNF- α . Sin desear quedar ligados a cualquier teoría particular, se cree que
- 60
- 65

determinados compuestos de isoprenilo y composiciones de los mismos modulan la infiltración y acumulación de células T colaboradoras.

5 Los compuestos de isoprenilo descritos pueden ser capaces además de inhibir de manera eficaz las respuestas inflamatorias desencadenadas por la exposición bacteriana al reducir los niveles o la producción de mediadores inflamatorios, tales como citocinas inflamatorias, por ejemplo, TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12/IL-23 p40, IL13, IL-17, IL-18, TGF- β , IFN- γ , GM-CSF, Gro α , MCP-1 y TNF- α . En particular, la presente invención abarca el hallazgo de que determinados compuestos de isoprenilo descritos tienen una actividad superior, medida por el porcentaje de inhibición de los niveles o producción de citocinas proinflamatorias en modelos inflamatorios basados en células y animales, que otros compuestos en la misma clase.

15 Los compuestos de isoprenilo descritos pueden ser capaces de inhibir de manera eficaz respuestas inflamatorias que se desencadenan por la exposición a bacterias. Por lo tanto, los compuestos de isoprenilo descritos son inhibidores de la infiltración y activación de células inflamatorias, tales como neutrófilos (medido según la actividad de la mieloperoxidasa), linfocitos, monocitos, mastocitos, etc., y/o inhibidores de la expresión y activación de moléculas de adhesión de la superficie celular (por ejemplo, VCAM-1 e ICAM-1).

20 En general, la cantidad real de los compuestos de isoprenilo descritos administrada a un paciente concreto variará dependiendo de la gravedad y del tipo de indicación, del modo de administración, del compuesto particular empleado, de la formulación usada y de la respuesta deseada y puede estar influenciada opcionalmente además por el estado del paciente, incluyendo otras medicaciones que esté tomando el paciente, los hábitos del paciente o la salud general, etc.

25 Tal como apreciarán los expertos en la materia, una dosificación adecuada para el tratamiento es la administración, por cualquiera de los medios anteriores o cualquier otro medio conocido en la técnica, de una cantidad suficiente para obtener el efecto terapéutico deseado. Por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz incluye una cantidad de una composición que es suficiente para inducir un efecto deseado, incluyendo, específicamente, un efecto antibacteriano o un efecto antibacteriano y antiinflamatorio. En general, los compuestos de la invención son altamente activos. Por ejemplo, un compuesto de isoprenilo descrito puede administrarse a de aproximadamente 10 μ g/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, dependiendo del compuesto específico seleccionado, de la respuesta terapéutica deseada, de la vía de administración, de la formulación y de otros factores conocidos para los expertos en la materia.

Acné común

35 El acné común (acné) es uno de los trastornos de la piel más comunes que afecta a aproximadamente 40-50 millones de personas en los Estados Unidos (James, W.D., *N Engl J Med*, 2005, **352**: 1463-1472). Actualmente se considera que la etiología del acné implica mecanismos genéticos, hormonales, microbiológicos, así como inmunológicos (revisado en Akhavan *et al.*, *Am J Clin Dermatol*, 2003, **4**: 473-492). La patogénesis del acné se inicia por la oclusión folicular por queratinocitos adherentes y la secreción desencadenada por hormonas de sebo, dando como resultado la formación de microestructuras patofisiológicas denominadas microcomedomas. Estos pueden agrandarse hasta formar lesiones visibles no inflamatorias del acné, a menudo citadas como comedomas abiertos o cerrados. La conversión de dichas lesiones del acné no inflamatorias a un estadio inflamado del acné sucede principalmente como resultado de la colonización de los microcomedomas y de los comedomas por *Propionibacterium acnes*, una bacteria Gram-positiva anaerobia tolerante al aire, que es en gran medida comensal y forma parte de la flora de la piel humana.

45 Los mediadores inflamatorios ejemplares, por ejemplo, citocinas cuyos niveles pueden estar elevados durante los estadios inflamados del acné (tras la colonización de los microcomedomas y comedomas por *P. acnes*) incluyen TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, MCP-1 y Gro α .

50 Las opciones de tratamiento tópico para el acné más comunes incluyen antibióticos tópicos, retinoides tópicos, peróxido de benzoílo, ácido salicílico, azufre y ácido azelaico, que tienen o efectos antibacterianos o efectos antiinflamatorios, pero no ambos. Además, las opciones de tratamiento antiinflamatorio más comúnmente empleadas para el acné tienen poco o ningún efecto en la liberación de mediadores inflamatorios.

55 Sorprendentemente, los inventores han descubierto que determinados compuestos de isoprenilo descritos muestran un efecto antibacteriano y un efecto antiinflamatorio desencadenado por bacterias y por lo tanto son útiles en el tratamiento, prevención y/o mejora de los síntomas del acné. En dichas realizaciones, se considera, por lo tanto, que los compuestos de isoprenilo descritos son agentes antiacné. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos de la presente invención muestran un efecto antiinflamatorio, en el que se inhibe el nivel de mediadores inflamatorios. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos de la presente invención tienen un efecto antibacteriano superior cuando se comparan con otros compuestos antibacterianos conocidos en la técnica, tales como el peróxido de benzoílo (BPO).

65 De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar los síntomas de una afección de tipo epitelial, tal como el acné común, causada y agravada por bacterias, tales como *Propionibacterium acnes* en un sujeto que lo necesite, en el que el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una dosis terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de isoprenilo

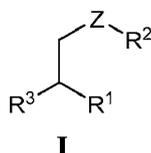
descritos de cualquiera de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, **lf** tal como se describen en las clases y subclases en el presente documento, que tienen un efecto antibacteriano, según se mide mediante la CI50, sobre el crecimiento bacteriano de menos de aproximadamente 300 µg/ml. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar los síntomas de una afección de tipo epitelial, tal como el acné común, causada y agravada por bacterias, tales como *Propionibacterium acnes* en un sujeto que lo necesite, en el que el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una dosis terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de isoprenilo descritos de cualquiera de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, **lf** tal como se describen en las clases y subclases en el presente documento, que tienen un efecto antibacteriano, según se mide mediante la concentración bactericida mínima de menos de aproximadamente 200 µg/ml.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar los síntomas de una afección de tipo epitelial, tal como el acné común, causada y agravada por bacterias, tales como *Propionibacterium acnes* en un sujeto que lo necesite, en el que el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de isoprenilo descrito de cualquiera de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, **lf** y/o **II** tal como se describen en las clases y subclases en el presente documento, que tiene un efecto antiinflamatorio, según se ejemplifica por la inhibición de la infiltración de neutrófilos, medida por una inhibición de más de aproximadamente el 30 % en un ensayo de actividad de MPO, según se determina usando un modelo de oreja de ratón *in vivo* en el que la inflamación se induce por exposición a *P. acnes*. En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para su uso en métodos para tratar, prevenir o mejorar los síntomas de una afección de tipo epitelial, tal como el acné común, causada y agravada por bacterias, tales como *Propionibacterium acnes* en un sujeto que lo necesite, en el que el método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de isoprenilo descrito de cualquiera de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, **lf** tal como se describen en las clases y subclases en el presente documento, que tiene un efecto antiinflamatorio, según se ejemplifica por la inhibición de la liberación de mediadores inflamatorios, medida por una inhibición de más de aproximadamente el 30 % en un ensayo de liberación de mediador, según se determina usando un modelo de oreja de ratón o modelos basados en células. Los mediadores inflamatorios ejemplares, tales como, por ejemplo, citocinas, incluyen IL-6, TNF-α, IL-8, IL-1β, MCP-1 y Groα.

COMPUESTOS DE ISOPRENILO

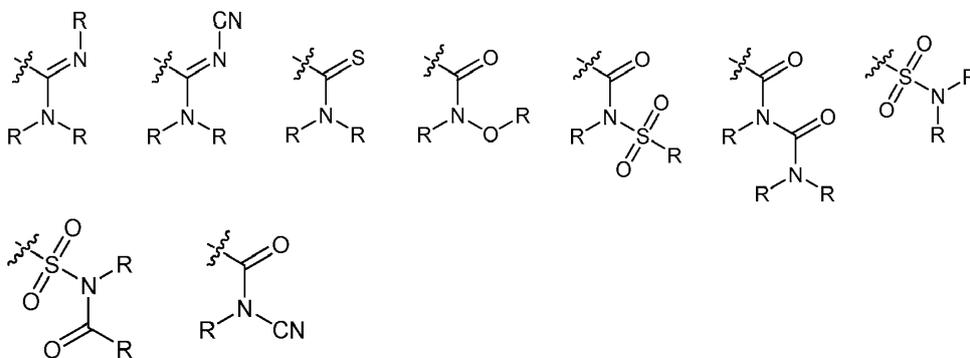
Los compuestos isoprenilo para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen compuestos con similitud estructural a N-acetil-farnesil-cisteína ("AFC", también denominada como N-acetil-S-trans o trans-farnesil-L-cisteína).

De acuerdo con la presente invención, los compuestos isoprenilo descritos son compuestos de fórmula **I**:



en la que:

R^1 es -C(O)X, en la que X es independientemente un grupo protector, un halógeno, R, -OR, -SR, -N(R)₂, una hidrazina sustituida o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir de 6-10 miembros, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; -NO₂; -PO₃H; -SO₃H; -CN; heteroarilo sustituido o sin sustituir; o uno de los siguientes restos:



en los que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, o un radical cíclico;

R^2 es un resto alifático C₁₀₋₂₅ sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar;

R^3 es -NH₂, un péptido o -N(R⁴)(R⁵);

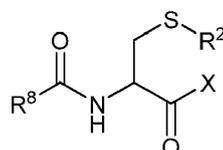
R^4 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, un

radical cíclico, arilo o heteroarilo;

R^5 es heteroarilo; $-C(=N-R^6)(R^7)$, en la que R^6 se selecciona entre hidrógeno, alifático, y $-N(R)_2$, y R^7 se selecciona entre hidrógeno, alifático, arilo, ciano y $-SO_2R$; o $C(O)LR^8$, en la que L es un enlace covalente o una cadena hidrocarburo C_2-C_6 bivalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada en la que una o más unidades metileno de L se reemplazan independientemente por $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-C(=CH_2)-$ o cicloalquileo C_3-C_6 , en la que L está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y R_8 es $-R$, $-OR$, $-N(R)_2$, un radical cíclico, arilo, heteroarilo, en la que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , heteroalifático C_{1-6} , arilo, heteroarilo, o un radical cíclico; o un resto peptídico sustituido o sin sustituir; y

Z es $-S-$, $-O-$, $-NH-$, $-Se-$, $-S(=O)-$, $-S(=N)-$, $-SO_2-$, $-Se(=O)-$ o $-SeO_2-$.

En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito tiene una estructura representada en la fórmula **Ia**:



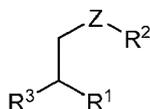
Ia

en la que R^2 es como se define en el presente documento;

X es $-OH$, halógeno, metilo, $-SH$, $-NH_2$ o $-N(R)_2$, en la que R es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; y

R^8 es alquilo C_{1-3} .

En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito tiene una estructura representada en la fórmula **Ib**:



Ib

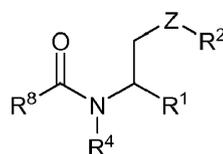
en la que

R^1 es $-CO_2H$, $-CO_2R$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-PO_3H$, $-CN$, o $-SO_3H$, donde R es como se define en el presente documento;

R^2 es farnesilo, fitilo, geranilgeranilo, farnesilo sustituido, fitilo sustituido, o geranilgeranilo sustituido; y

R^3 es $-NH_2$ o un péptido.

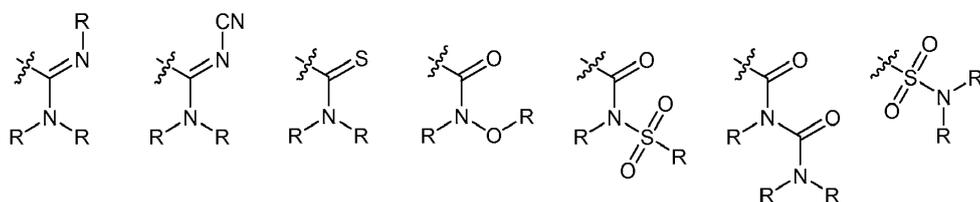
En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito tiene una estructura representada en la fórmula **Ic**:



Ic

en la que R^2 y R^8 son como se describen en el presente documento;

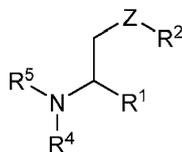
R^1 es heteroarilo sustituido o sin sustituir, o uno de los siguientes restos:



en los que R es como se describe en el presente documento; y
Z es -S-, -O-, -Se-, -SO-, -SO₂-, o -NH-.

En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito tiene una estructura representada en la fórmula **Id**:

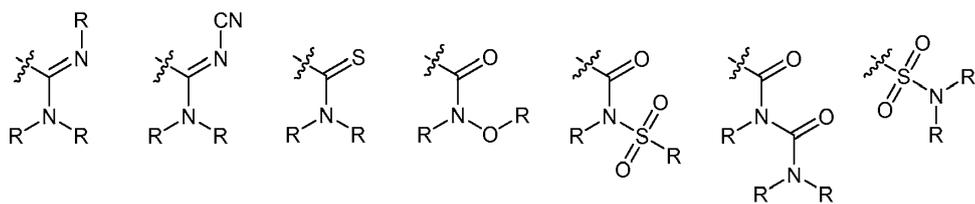
5



Id

en la que R² y R⁴ son como se describen en el presente documento;
R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, o uno de los siguientes restos:

10



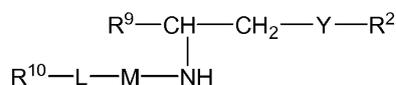
en los que R es como se describe en el presente documento;

R⁵ es heteroarilo o -C(=NR⁶)(R⁷), donde R⁶ y R⁷ son como se describen en el presente documento; y

15

Z es -S-, -O-, -Se-, -SO-, -SO₂-, o -NH-.

En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito tiene una estructura representada en la fórmula **Ie**:



Ie

20

en la que,

R² es como se describe en el presente documento;

R⁹ es -C(O)X, en la que X es independientemente R, -C(O)NHNH₂, -OR, un hidrógeno, ariloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi, hidrazina, un anillo arilo de 6-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en la que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆ o heteroalifático C₁₋₆;

25

L es una cadena hidrocarburo C₂-C₆ bivalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada en la que una o más unidades metileno de L se reemplazan independientemente por -O-, -S-, -NH-, -C(O)-, -CF₂-, -C(=CH₂)-, -CH=CH-, o un arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno, cicloalquileo C₃-C₆, heterocicloalquileo C₃-C₆, o un resto heterocíclico bicíclico de 8-10 miembros,

30

y en la que L está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bifenilo, -bencilo, -CH₂-fenol, -CH(fenil)₂, -OH, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₂CH₃, -CH₂C(O)OCH₂fenilo, -(CH₂)₂SCH₃, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)OH, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

35

M es -C(O)-, -C(S), o -SO₂;

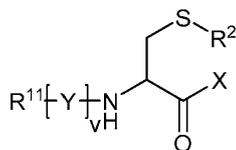
40

R¹⁰ es hidrógeno, F, CF₃, alquilo C₁-C₄, -OH, -C(O)CH₃, -NH(OR^E), -NR^E₂, -NHNRR^E₂, -SO₂R^E, -NH-fenilo, -SO₂-fenilo, -fenil-NO₂, o -OR^E, en la que cada R^E es independientemente hidrógeno, oxígeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆ o heteroalifático C₁₋₆;

Y es -O-, -N-, -S-, -Se-, -S(O)-, -S(=N)-, -SO₂-, -Se(O)- o -Se(O)₂;

45

En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito tiene una estructura representada en la fórmula **If**:



If

5 en la que

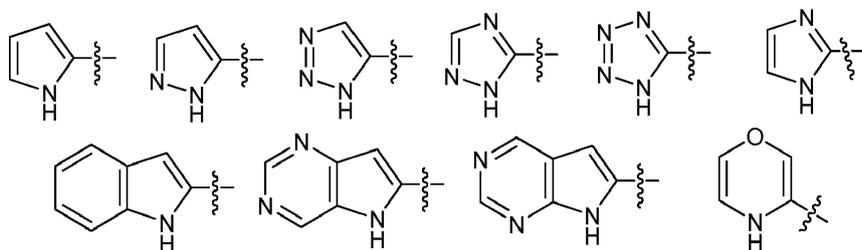
Y es un aminoácido natural o sintético;

v es un número entero entre 1 y 100, inclusive; y

R¹¹ es hidrógeno, un grupo protector, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, arilo o heteroarilo.

10

En algunas realizaciones de cualquiera de las anteriores estructuras **I** e **la - If**, R¹ es un resto heteroarilo opcionalmente sustituido de una de las fórmulas:



15

En algunas realizaciones, R¹ es -CO₂H.

20 En algunas realizaciones, los compuestos isoprenilo descritos de la Fórmula que se ha descrito anteriormente se proporcionan con la condición de que L y R¹⁰ no puedan ser juntos alquilo no halogenado C₁₋₃ sin sustituir.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos son de cualquiera de las fórmulas **I** y/o **la - If**, en las que R² es un grupo farnesilo.

25

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos son de cualquiera de las fórmulas **I** y/o **la - If**, en las que R³ es -NHCOCH₃.

30

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos son de cualquiera de las fórmulas **I** y/o **la - If**, en las que Z es -S.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos son de cualquiera de las fórmulas **I** y/o **la - If**, en las que X es -OH.

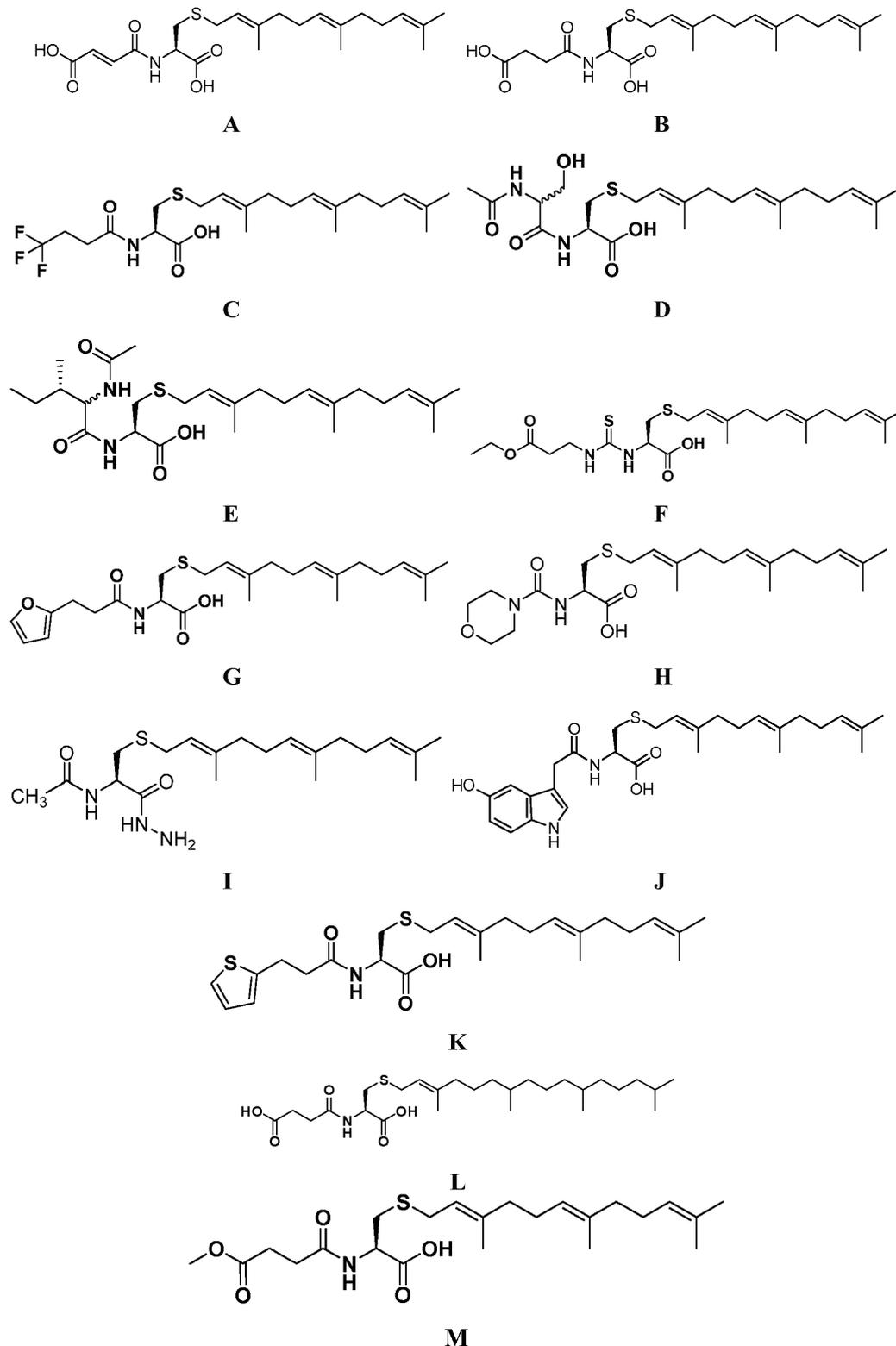
35

AFC, y muchos compuestos isoprenilo se caracterizan por una capacidad de reducir la metilación de una proteína que tiene un motivo carboxil-terminal --CAAX, en el que C = cisteína, A = cualquier aminoácido alifático, y X = cualquier aminoácido. (Véase, Rando, patente de Estados Unidos n.º 5.202.456). La reacción de metilación que se inhibe es parte de una serie de modificaciones post-traduccionales que implican el motivo --CAAX. Estas modificaciones incluyen la poliisoprenilación de la cisteína del motivo --CAAX (en el azufre), la proteólisis de tres aminoácidos carboxil-terminales (--AAX) y la metilación del grupo carboxilo de cisteína.

40

Los compuestos isoprenilo ejemplares para su uso de acuerdo con la presente invención se exponen en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Compuestos Ejemplares:



5 En algunas realizaciones, la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **A**, **B**, **C**, **D** y **E**. En ciertas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **A**, **C** y **E**.

En algunas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **A, C, D, E** e **I**. En ciertas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **D, E** e **I**.

5 En algunas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **G, H, I, J, K, L** y **M**. En ciertas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **G** y **H**. En ciertas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **I, J, K, L** y **M**. En ciertas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **G, J** y **K**. En ciertas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **J, K, L** y **M**.

En algunas realizaciones, la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, en la que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **A, C, G, H** e **I**. En ciertas realizaciones en las que la presente invención contempla el uso de un compuesto isoprenilo como se representa en la Tabla 1, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en **G, H** e **I**.

Los compuestos de las fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If**, como se desvelan en el presente documento, se proporcionan de acuerdo con la presente invención en cualquiera de una diversidad de formas útiles, por ejemplo, en forma de sales farmacéuticamente aceptables, como formas cristalinas particulares, etc.

25 A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones **R** y **S** para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace **Z** y **E**, e isómeros conformacionales **Z** y **E**. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

35 A menos que se indique otra cosa, la presente invención incluye formas racémicas de los compuestos representados en el presente documento, así como todos los enantiómeros y estereoisómeros, es decir, tanto la forma estereoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura, o diastereoméricamente pura) como mezclas enantioméricas y estereoisoméricas.

40 Un compuesto puede considerarse ópticamente activo o enantioméricamente puro (es decir, sustancialmente la forma **R** o sustancialmente la forma **S**) con respecto a un centro quiral cuando un compuesto está presente en aproximadamente un 90 % de e.e. (exceso enantiomérico) o mayor, preferiblemente, igual a o mayor de un 95 % de e.e. con respecto a un centro quiral particular. Un compuesto puede considerarse que está en forma enantioméricamente enriquecida cuando un compuesto está presente en un exceso enantiomérico de más de aproximadamente un 80 % de e.e., preferiblemente más de aproximadamente un 85 % de e.e. Como se usa en el presente documento, una mezcla racémica significa aproximadamente un 50 % de un enantiómero y aproximadamente un 50 % de su enantiómero correspondiente con respecto a todos los centros quirales en la molécula. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden incluir mezclas enantioméricamente puras, enantioméricamente enriquecidas y racémicas.

50 Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante métodos ya conocidos, tales como cromatografía de gases en fase quiral, cromatografía líquida de alto rendimiento en fase quiral, cristalizando un compuesto como un complejo de sal quiral, o cristalizando un compuesto en un disolvente quiral, o por resolución enzimática de un compuesto, su precursor o su derivado. Los enantiómeros y estereoisómeros también pueden obtenerse a partir de intermedios, reactivos y catalizadores estereomérica o enantioméricamente puros mediante métodos sintéticos asimétricos ya conocidos.

Además, a menos que se indique otra cosa, la presente invención incluye compuestos que difieren de los representados explícitamente en el presente documento únicamente en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C , están dentro del alcance de esta invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, el grupo μR^1 de las fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If** comprende uno o más átomos de deuterio. En algunas realizaciones, el grupo R^2 de las fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If** comprende uno o más átomos de deuterio. En algunas realizaciones, el grupo R^3 de las fórmulas **I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If** comprende uno o más átomos de deuterio. Las mezclas de formas isoméricas pueden separarse y/o purificarse por técnicas que se conocerán por un experto en esta técnica,

incluyendo, pero sin limitación, cromatografía en columna.

En algunas realizaciones, la actividad de los compuestos de isoprenilo descritos puede caracterizarse usando una diversidad de ensayos *in vitro* o *in vivo*, que implican una diversidad de modelos basados en células o basados en animales.

Los compuestos de isoprenilo descritos de las fórmulas **I**, **la**, **lb**, **lc**, **ld**, **le**, **lf** son agentes antibacterianos. Los compuestos de isoprenilo descritos muestran un efecto antibacteriano. Por ejemplo, la capacidad de los compuestos de isoprenilo descritos para eliminar, inactivar, y/o inhibir el crecimiento bacteriano puede evaluarse usando uno o más ensayos que miden la cantidad de compuesto de isoprenilo necesaria para obtener una inhibición del 50 % del crecimiento bacteriano (CI50). Uno de dichos ensayos ejemplares se describe en el presente documento en el ejemplo **14**. En algunas realizaciones, se considera que los compuestos de isoprenilo descritos son inhibidores del crecimiento bacteriano cuando dan como resultado una CI50 de aproximadamente 0,5 µg/ml, 1,0 µg/ml, 2,0 µg/ml, 5,0 µg/ml, 10,0 µg/ml, 20,0 µg/ml, 30,0 µg/ml, 40,0 µg/ml, 50,0 µg/ml, 100,0 µg/ml, 200,0 µg/ml o 300,0 µg/ml. En algunas realizaciones, por ejemplo, la capacidad de los compuestos de isoprenilo descritos para eliminar, inactivar y/o inhibir el crecimiento bacteriano puede evaluarse, por ejemplo, usando uno o más ensayos que miden la concentración mínima de compuesto de isoprenilo que da como resultado la inhibición del crecimiento bacteriano (concentración bactericida mínima o "CBM"). Uno de dichos ensayos ejemplares se describe en el presente documento en el ejemplo **15**. En algunas realizaciones, se considera que los compuestos de isoprenilo descritos son inhibidores del crecimiento bacteriano cuando dan como resultado una CBM de aproximadamente 0,5 µg/ml, 1,0 µg/ml, 2,0 µg/ml, 5,0 µg/ml, 10,0 µg/ml, 20,0 µg/ml, 30,0 µg/ml, 40,0 µg/ml, 50,0 µg/ml, 100,0 µg/ml, 200,0 µg/ml o 300,0 µg/ml.

Los compuestos de isoprenilo descritos pueden mostrar un efecto antiinflamatorio. Por ejemplo, puede evaluarse la capacidad de los compuestos de isoprenilo descritos para modular las respuestas inflamatorias tras la exposición a bacterias usando uno o más ensayos que evalúan la inhibición de la mieloperoxidasa ("MPO"). Uno de dichos ensayos ejemplares se describe en el presente documento en el ejemplo **16**. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición en un ensayo de actividad de MPO de al menos aproximadamente el 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosis de 0,8 mg/20 µl. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición en un ensayo de actividad de MPO de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosis de 0,4 mg/20 µl. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición en un ensayo de actividad de MPO de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosis de 0,2 mg/20 µl.

En algunas realizaciones, puede evaluarse la capacidad de los compuestos de isoprenilo descritos para mostrar un efecto antiinflamatorio tras la exposición bacteriana, por ejemplo, según su capacidad para modular los niveles de mediadores inflamatorios, tales como, por ejemplo, citocinas. Los ejemplos de dichas citocinas incluyen, pero sin limitación, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12/IL-23 p40, IL13, IL-17, IL-18, TGF-β, IFN-γ, GM-CSF, Groα, MCP-1 y TNF-α. Los compuestos de isoprenilo descritos pueden modular además los niveles de mediadores inflamatorios tales como citocinas que se inducen por las vías mediadas por proteína G. Los compuestos de isoprenilo descritos pueden modular además los niveles de mediadores inflamatorios, tales como citocinas que están inducidos por otras vías de transducción de señales que implican, por ejemplo, receptores de tipo Toll ("TLR"). Los compuestos de isoprenilo descritos pueden modular además los niveles de mediadores inflamatorios, tales como citocinas que están inducidos por otras vías de transducción de señales que implican, por ejemplo, receptores prurinérgicos ATPγS. Los compuestos de isoprenilo descritos pueden modular además los niveles de mediadores inflamatorios, tales como citocinas que están inducidos por otras vías de transducción de señales que implican, por ejemplo, receptores de TNFα. Los compuestos de isoprenilo descritos pueden modular los niveles de mediadores inflamatorios, tales como citocinas que se activan por agentes químicos, tales como TPA.

Puede evaluarse la capacidad de los compuestos de isoprenilo descritos para modular las respuestas inflamatorias tras la exposición bacteriana usando uno o más ensayos que miden los niveles de citocinas inflamatorias, por ejemplo, usando modelos inflamatorios *in vivo* o basados en células. Determinados ejemplos de dichos modelos incluyen, por ejemplo, un modelo de inflamación de oreja de ratón inducido por *P. acnes* para medir la inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-6, TNF-α, IL-8 e IL-1β, tal como se describe en el ejemplo **17**, o un modelo inflamatorio de liberación de citocinas inducida por *P. acnes* en cultivos celulares de queratinocitos epidérmicos humanos normales ("NHEK") para medir la inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, tal como se describe en el ejemplo **18**, o un modelo inflamatorio de liberación de citocinas inducida por LPS-TLR4 en líneas celulares endoteliales microvasculares humanas ("HMEC-1") para medir la inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, tal como se describe en el ejemplo **19**, o un modelo inflamatorio de liberación de citocinas inducida por PGN-TLR2 en cultivos celulares de queratinocitos epidérmicos humanos normales ("NHEK") para medir la inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, tal como se describe en el ejemplo **20**, o un modelo inflamatorio de liberación de citocinas inducida por el receptor prurinérgico de ATPγS en líneas celulares de HMEC-1 para medir la inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, MCP-1 y Groα, tal como se describe en el ejemplo **21**, o un modelo inflamatorio de liberación de citocinas inducida por TPA en líneas celulares de queratinocitos epidérmicos humanos

normales ("NHEK") para medir la inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8 y TNF- α , tal como se describe en el ejemplo 22, o un modelo de liberación de citocinas inducida por TNF-alfa en cultivos de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC), tal como se describe en el ejemplo 23.

5 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como TNF- α , IL-1 β , IL-8/KC e IL-6, en un modelo de inflamación de oreja de ratón inducida por *P. acnes* de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de 0,2 mg/20 μ l. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de la liberación de citocinas en un modelo de inflamación de oreja de ratón inducida por *P. acnes* de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de 0,4 mg/20 μ l. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de la liberación de citocinas en un modelo de inflamación de oreja de ratón inducida por *P. acnes* de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de 0,8 mg/20 μ l.

20 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, en un modelo de inflamación de liberación de citocinas inducida por *P. acnes* en la línea celular NHEK de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de al menos aproximadamente 0,001 μ g/20 μ l, 0,0025 μ g/20 μ l, 0,005 μ g/20 μ l, 0,0075 μ g/20 μ l, 0,01 μ g/20 μ l, 0,001 μ g/20 μ l, 0,025 μ g/20 μ l, 0,05 μ g/20 μ l, 0,075 μ g/20 μ l, 0,1 μ g/20 μ l, 0,25 μ g/20 μ l, 0,5 μ g/20 μ l, 0,75 μ g/20 μ l, 1 μ g/20 μ l, 10 μ g/20 μ l, 25 μ g/20 μ l, 50 μ g/20 μ l, 0,1 mg/20 μ l, 0,2 mg/20 μ l, 0,4 mg/20 μ l o 0,8 mg/20 μ l.

25 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, en un modelo de inflamación de liberación de citocinas inducida por LPS-TLR4 en la línea celular HMEC-1 de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de 0,2 mg/20 μ l. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, en un modelo de inflamación de liberación de citocinas inducida por LPS-TLR4 en la línea celular HMEC-1 de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de 0,4 mg/20 μ l. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, en un modelo de inflamación de liberación de citocinas inducida por LPS-TLR4 en la línea celular HMEC-1 de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de 0,8 mg/20 μ l.

40 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, en un modelo de inflamación de liberación de citocinas inducida por *PGN-TLR2* en la línea celular NHEK de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de al menos aproximadamente 0,001 μ g/20 μ l, 0,0025 μ g/20 μ l, 0,005 μ g/20 μ l, 0,0075 μ g/20 μ l, 0,01 μ g/20 μ l, 0,001 μ g/20 μ l, 0,025 μ g/20 μ l, 0,05 μ g/20 μ l, 0,075 μ g/20 μ l, 0,1 μ g/20 μ l, 0,25 μ g/20 μ l, 0,5 μ g/20 μ l, 0,75 μ g/20 μ l, 1 μ g/20 μ l, 10 μ g/20 μ l, 25 μ g/20 μ l, 50 μ g/20 μ l, 0,1 mg/20 μ l, 0,2 mg/20 μ l, 0,4 mg/20 μ l o 0,8 mg/20 μ l.

50 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, MCP-1 y Gro α , en un modelo de inflamación de liberación de citocinas inducida por el receptor prurinérgico de ATP γ S en la línea celular HMEC-1 de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de 0,2 mg/20 μ l. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, MCP-1 y Gro α , en un modelo de inflamación de liberación de citocinas inducida por el receptor prurinérgico de ATP γ S en la línea celular HMEC-1 de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de 0,4 mg/20 μ l. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8, MCP-1 y Gro α , en un modelo de inflamación de liberación de citocinas inducida por el receptor prurinérgico de ATP γ S en la línea celular HMEC-1 de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación de 0,8 mg/20 μ l.

65 En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de mediadores inflamatorios, tales como IL-8 y TNF- α , en un modelo de inflamación de liberación de citocinas inducida por TPA en la línea celular NHEK de al menos aproximadamente el 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una

de ratón, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación al 0,25 %. En determinadas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de la liberación de citocinas en un modelo de liberación de citocinas inducida por TNF α , determinada usando células HUVEC, de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación al 0,50 %. En determinadas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando dan como resultado una DE₅₀ en un modelo de liberación de citocinas inducida por TNF α , determinada usando células HUVEC, de al menos aproximadamente 0,01, 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35 o 0,40 μ g de citocina/oreja de ratón, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación al 0,50 %. En determinadas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando muestran un porcentaje de inhibición de la liberación de citocinas en un modelo de liberación de citocinas inducida por TNF α , determinada usando células HUVEC, de al menos aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 o 95 %, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación al 1,00 %. En determinadas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se consideran inhibidores de la inflamación cuando dan como resultado una DE₅₀ en un modelo de liberación de citocinas inducida por TNF α , determinada usando células HUVEC, de al menos aproximadamente 0,01, 0,05, 0,10, 0,15, 0,20, 0,25, 0,30, 0,35 o 0,40 μ g de citocina/oreja de ratón, por ejemplo, cuando se proporciona a una dosificación al 1,00 %.

Las dosificaciones de un compuesto de isoprenilo descrito utilizadas de acuerdo con la presente invención pueden variar dependiendo de la forma de administración y/o del sujeto concreto al que se esté tratando. En general, se administra más convenientemente un compuesto de isoprenilo descrito a un nivel de concentración que proporcione resultados eficaces sin causar cualquier efecto secundario nocivo o perjudicial. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 80 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 90 a aproximadamente 100 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis de menos de aproximadamente 20 mg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 10 mg/kg/día a aproximadamente 20 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 20 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 20 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 20 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 25 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 30 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 30 mg/kg/día a aproximadamente 40 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 40 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis menores de aproximadamente 10 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis menores de aproximadamente 5 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis menores de aproximadamente 2 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis menores de aproximadamente 1 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo

descrito se administra en dosis menores de aproximadamente 0,1 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis menores de aproximadamente 0,01 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis menores de aproximadamente 0,001 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis de aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1,0 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis de aproximadamente 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08 o 0,09 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra a dosis en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg/kg/día a aproximadamente 0,01 mg/kg/día.

Las dosificaciones tópicas de un compuesto de isoprenilo descrito utilizadas de acuerdo con la presente invención pueden variar dependiendo de la forma de administración y/o del sujeto concreto al que se esté tratando. En general, se administra por vía tópica más convenientemente un compuesto de isoprenilo descrito a un nivel de concentración que proporcione resultados eficaces sin causar cualquier efecto secundario nocivo o perjudicial. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis tópicas en el intervalo de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 25 mg/cm² por aplicación. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/cm² por aplicación. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis tópicas en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 mg/cm² por aplicación. En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito se administra en dosis en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg/cm² por aplicación. En algunas realizaciones, la frecuencia de aplicación de un compuesto de isoprenilo descrito varía desde ocasional (< una vez a la semana) a cuatro veces al día. En algunas realizaciones, la frecuencia de aplicación de un compuesto de isoprenilo descrito es de una o dos veces al día.

La eficacia de los compuestos de isoprenilo descritos en el tratamiento, prevención y/o control de los síntomas de enfermedades, trastornos y/o afecciones de acuerdo con la presente invención puede evaluarse y seguirse usando cualquier método conocido en la técnica médica. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos se usan como agente antibacteriano en el tratamiento de síntomas asociados con afecciones cutáneas y pueden evaluarse usando cualquier método conocido para los expertos en la técnica de dermatología. Los ejemplos de dichos métodos incluyen, por ejemplo, examen físico, evaluaciones del sujeto, fotografía y lecturas de dermoespectrofotómetro, etc., tal como se describe en el presente documento en el ejemplo 24.

35 **Métodos de síntesis**

Los compuestos de isoprenilo descritos pueden prepararse o sintetizarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, divulgados en una o más de las Patentes de Estados Unidos: 5.043.268, 5.202.456, la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2005/0277694, la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2007/0004803, la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2009/0155186, la Publicación de Patente de Estados Unidos n.º 2009/0170917, la Publicación Mundial n.º WO 2009/102997. Como se apreciará por los expertos de la técnica, los métodos sintéticos tal como se describen pueden modificarse sin apartarse del alcance de la presente invención. Por ejemplo, pueden usarse diferentes materiales de partida y/o diferentes reactivos en los métodos sintéticos de la invención.

45 **Composiciones**

La presente invención proporciona composiciones que comprenden compuestos de isoprenilo tal como se describen en el presente documento. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas contienen componentes adicionales. En algunas realizaciones, todos estos componentes adicionales son farmacéuticamente aceptables y las composiciones proporcionadas son composiciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, todos estos componentes adicionales son cosméticamente aceptables y las composiciones proporcionadas son composiciones cosméticas. En algunas realizaciones, todos estos componentes adicionales son cosmeceúticamente aceptables y las composiciones proporcionadas son composiciones cosmeceúticas.

55 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas, cosméticas o cosmeceúticas de la presente invención comprenden uno o más compuestos de isoprenilo, un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo) y opcionalmente un principio activo adicional. El compuesto de isoprenilo es un compuesto de las fórmulas **1a, 1b, 1c, 1d, 1e** o **1f**.

60 En general, pueden formularse uno o más compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de isoprenilo descrito junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo excipientes, tales como diluyentes, aglutinantes y similares, y aditivos, tales como agentes estabilizantes, conservantes, agentes solubilizantes y tampones, según se desee. Los excipientes de formulación pueden incluir, por ejemplo, polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxixelulosa, goma arábica, polietilenglicol, manitol, cloruro de sodio y citrato de sodio. En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden uno o más de un compuesto de isoprenilo descrito contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las

composiciones que comprenden uno o más de un compuesto de isoprenilo descrito incluyen un vehículo cosméticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden uno o más de un compuesto de isoprenilo descrito incluyen un vehículo cosmeceúticamente aceptable.

- 5 Los vehículos farmacéuticos son típicamente de una pureza lo suficientemente alta y una toxicidad lo suficientemente baja para hacer que los uno o más vehículos sean adecuados para la administración al sujeto que se esté tratando. Los vehículos farmacéuticos además mantienen la estabilidad y biodisponibilidad del principio activo (por ejemplo, un compuesto de isoprenilo descrito). Los vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos o sólidos y se seleccionan según la forma de administración que se tenga en mente para proporcionar el volumen, consistencia, etc. deseados, cuando se combinan con un principio activo y/u otros componentes de una composición dada.

Un vehículo, en determinadas composiciones de acuerdo con la presente invención, puede incluir un líquido y, en particular, puede comprender una solución acuosa isotónica tamponada.

- 15 Un vehículo, incluyendo un vehículo farmacéuticamente aceptable, puede ser o incluir un excipiente, tal como un diluyente, aglutinante (por ejemplo, agente aglutinante) y similares, y/o un aditivo, tal como un agente estabilizante, conservante, agente solubilizante y/o tampón tal como se ha descrito posteriormente en el presente documento. Los vehículos farmacéuticos incluyen, sin limitación, un agente aglutinante (por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, polivinilpirrolidona o almidón de maíz pregelatinizado, etc.); una carga (por ejemplo, hidrogenofosfato de calcio, sulfato de calcio, etilcelulosa, gelatina, lactosa y otros azúcares, celulosa microcristalina, pectina, poliácridatos, etc.); un disgregante (por ejemplo, glicolato, almidón sódico, almidón, etc.); un lubricante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, almidón de maíz, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicoles, estearato de magnesio, estearatos metálicos, sílice, benzoato de sodio, acetato de sodio, ácido esteárico, talco, etc.); o un agente humectante (por ejemplo, lauril sulfato de sodio, etc.). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, por ejemplo, 25 vaselina (VaselineTM), y petróleo.

- Los vehículos adecuados adicionales para las composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, alcoholes, amilosas, aceite animal, anti-irritantes, agentes quelantes, colorantes, agentes desodorantes, emulsionantes, fragancias, gelatinas, agentes acondicionadores para el cabello, hidroximetilcelulosas, estearatos de magnesio, agentes hidratantes (por ejemplo, humectantes), aceite mineral microcristalino, polímeros naturales (por ejemplo, colágeno, goma arábiga, polioles, y xantanos, y similares), cera de ozocerita orgánica y ceras inorgánicas, parafina, potenciadores de la penetración, agentes de ajuste de pH, conservantes, propulsores, soluciones salinas, ácido silícico, talcos tensioactivos, agentes solubilizantes, espesantes, parafinas viscosas y agua, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo de la presente invención actúan como vehículo(s) y/o excipiente(s) aceptable(s). En determinadas realizaciones, el isoprenilo actúa como un vehículo y/o excipiente aceptable. En algunas realizaciones, puede ser deseable usar los vehículos en composiciones cosméticas, como se describe en el CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, 8ª edición, editado por Wenninger y Canterbury, (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Inc., Washington, D.C., 2000).

- 40 En algunas realizaciones, los vehículos farmacéuticamente aceptables de la composición incluyen un vehículo de liberación sostenida o de liberación retardada. Dichos vehículos pueden ser cualquier material capaz de liberar de manera sostenida o retardada los compuestos de isoprenilo descritos para proporcionar una administración más eficiente, dando como resultado una dosificación menos frecuente y/o reducida de los compuestos de isoprenilo proporcionados, facilidad de manejo y efectos prolongados o retardados en enfermedades, trastornos, afecciones, síndromes y similares, que se estén tratando, previniendo o promoviendo. Los ejemplos no limitantes de dichos vehículos incluyen liposomas, microesponjas, microesferas o microcápsulas de polímeros naturales y sintéticos y similares. Los liposomas, que pueden potenciar el suministro localizado de los uno o más compuestos de isoprenilo proporcionados en las capas de la piel, pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilaminas o fosfatidilcolinas.

- 50 Para inyección u otras formulaciones de administración líquida, se utiliza comúnmente agua que contiene al menos uno o más constituyentes tamponadores y también pueden emplearse agentes estabilizantes, conservantes y agentes solubilizantes. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada es o comprende una solución isotónica.

- 55 Para formulaciones de administración sólida, puede usarse cualquiera de una diversidad de aditivos espesantes, de carga, de volumen y transportadores, tales como almidones, azúcares, ácidos grasos y similares. Las composiciones tópicas de la presente invención pueden aplicarse localmente a la piel o mucosa y pueden encontrarse en cualquier forma, incluyendo soluciones, aceites, cremas, pomadas, geles, lociones, champús, leches, limpiadores, hidratantes, pulverizadores, parches cutáneos y similares.

- 65 Para la mayoría de formulaciones farmacéuticas, los ingredientes no activos formarán la mayor parte, en peso o volumen, de la preparación. Para las formulaciones farmacéuticas, también se contempla que pueda usarse cualquiera de una diversidad de formulaciones y aditivos de liberación medida, de liberación lenta o de liberación prolongada, de tal forma que la dosificación puede formularse para efectuar el suministro de un compuesto descrito

durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, pueden incluirse gelatina, carboximetilcelulosa de sodio y/u otros excipientes celulósicos para proporcionar formulaciones de liberación prolongada o de liberación lenta, especialmente para la administración mediante inyección subcutánea e intramuscular.

5 En el uso práctico, los compuestos de isoprenilo descritos pueden combinarse como principios activos en una mezcla con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas de composición convencionales. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para su suministro por cualquiera de una diversidad de vías incluyendo, por ejemplo, las vías oral, parenteral (incluyendo intravenosa), uretral, vaginal, nasal, tópica (por ejemplo, dérmica, transdérmica), pulmonar, pulmonar profunda, inhalación, bucal, sublingual o similares.

10 En la preparación de composiciones que contienen uno o más compuestos de isoprenilo descritos para administración cutánea, tal como tópica (es decir, local), dichas composiciones pueden incluir vehículos farmacéuticos (por ejemplo, soluciones acuosas estériles y no estériles, soluciones no acuosas en disolventes comunes, tales como alcoholes, o soluciones de los compuestos de isoprenilo descritos en bases de aceite líquido o sólido). Dichas soluciones de vehículo farmacéutico también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados.

15 En la preparación de composiciones que contienen los compuestos de isoprenilo descritos para administración parenteral (por ejemplo, administración intramuscular o subcutánea), dichas composiciones pueden incluir vehículos farmacéuticos (por ejemplo, soluciones acuosas estériles y no estériles, soluciones no acuosas en disolventes comunes, tales como alcoholes, o soluciones de los compuestos de isoprenilo descritos en bases de aceite líquido o sólido). Dichas soluciones de vehículo farmacéutico también pueden contener tampones, diluyentes y otros aditivos adecuados.

20 Las composiciones representativas adecuadas para uso oral incluyen, por ejemplo, colutorios, enjuagues, pulverización oral, suspensión, gel dental y similares. Pueden usarse en la presente invención vehículos orales típicos conocidos en la técnica. Los vehículos farmacéuticos y/o cosméticos ejemplares son agua, etanol, y mezclas de agua-etanol. Las mezclas de agua-etanol se emplean generalmente en una proporción de peso de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1, preferentemente de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 20:1, y lo más preferentemente de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 10:1, respectivamente. El valor de pH del vehículo oral es generalmente de aproximadamente 4 a aproximadamente 7, y preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5. Un vehículo tópico oral que tenga un valor de pH menor de aproximadamente 4 es generalmente irritante para la cavidad oral y un vehículo oral que tenga un valor de pH mayor de aproximadamente 7 da como resultado generalmente una sensación en boca desagradable.

25 Las composiciones tópicas orales que comprenden uno o más de los compuestos de isoprenilo descritos también pueden contener aditivos convencionales empleados normalmente en esos productos. Los aditivos convencionales, tal como se describen en el presente documento, incluyen agentes colorantes, emulsionantes, compuestos que proporcionan flúor, humectantes, agentes edulcorantes y agentes de ajuste del pH, siempre que dichos aditivos no interfieran con las propiedades terapéuticas, cosméticas o cosmeceúticas beneficiosas de las composiciones que comprenden uno o más de los compuestos de isoprenilo descritos. Los ingredientes adicionales que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen compuestos que proporcionan flúor, principios activos adicionales, nuevos excipientes, protectores y demulcentes, tal como se describen en el presente documento.

30 Los compuestos que proporcionan flúor pueden ser completa o ligeramente solubles en agua y se caracterizan por su capacidad para liberar iones flúor o iones que contienen flúor en agua y por su ausencia de reacción con otros componentes en la composición. Los compuestos típicos que proporcionan flúor incluyen fluoruros de metales alcalinos, sales de fluoruro inorgánicas, tales como sales solubles en agua de metal alcalino, de metal alcalinotérreo y de metales pesados, por ejemplo, mono y difluorofosfatos de aluminio, fluoruro de amonio, fluorosilicato de amonio, fluoruro de bario, fluoruro cuproso, pirofosfato sódico de calcio fluorado, fluoruro de potasio, fluoruro de sodio, fluorosilicato de sodio, fluorocirconato de sodio, monofluorofosfato de sodio, fluoruro estánnico, fluoruro estannoso y fluoruro de cinc, monofluorofosfatos, tales como fluoruro sódico y estannoso, monofluorofosfato de sodio, fluoruro de estaño y combinaciones de los mismos.

35 Las cantidades de compuestos que proporcionan flúor presentes en composiciones orales, tópicas de la invención proporcionadas en el presente documento dependen del tipo de compuesto que proporciona flúor empleado, de la solubilidad del compuesto de flúor y de la naturaleza de la composición oral de la invención final. La cantidad usada de compuestos que proporcionan flúor tiene que ser una cantidad no tóxica. En general, cuando se usan compuestos que proporcionan flúor, estarán presentes en una cantidad de hasta aproximadamente el 1 %, de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,1 % y de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 0,05 %, en peso de las composiciones tópicas orales de la invención proporcionadas en el presente documento.

40 Pueden usarse agentes endulzantes típicos (edulcorantes) que se conocen bien en la técnica e incluyen aquellos que son edulcorantes tanto naturales como artificiales. El agente edulcorante usado puede seleccionarse entre una gran variedad de materiales, incluyendo agentes edulcorantes solubles en agua, agentes edulcorantes artificiales solubles en agua, agentes edulcorantes solubles en agua derivados de agentes edulcorantes solubles en agua de origen natural, agentes edulcorantes basados en dipéptidos y agentes edulcorantes basados en proteínas, incluyendo

mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención pueden incluir además uno o más principios activos adicionales ("compatibles", tal como se define en el presente documento) que están pensados para proporcionar composiciones con otro efecto farmacéutico, cosmético o cosmeceútico, además del proporcionado por un compuesto de isoprenilo de las composiciones proporcionadas en el presente documento.

Los principios activos adicionales de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitación, uno o más, en cualquier combinación, de un agente protector, un emoliente, un astringente, un irritante, un queratolítico, un agente de filtro solar, un agente bronceador, un agente antibiótico, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente anti-protozoos, un agente anestésico, un agente antiinflamatorio esteroideo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, un agente antiprurítico, un agente antioxidante, un agente quimioterapéutico, un agente antihistamínico, una vitamina, una hormona, un agente anticasca, un agente antiarrugas, un agente contra la atrofia de la piel, un agente esclerosante, un agente limpiador, un agente cáustico y un agente hipopigmentador.

Al menos un compuesto de isoprenilo descrito de las composiciones proporcionadas en el presente documento es un principio activo.

Los agentes protectores tal como se describen en el presente documento pueden adoptar la forma de polvos para espolvorear, adsorbentes, agentes protectores mecánicos y emplastos. Los polvos para espolvorear son materiales relativamente inertes e insolubles que se usan para cubrir y proteger superficies epiteliales, úlceras y heridas. Normalmente, estas sustancias son polvos finamente divididos que absorben la humedad y pueden actuar como desecante. La absorción de la humedad de la piel reduce la fricción y también desfavorece el crecimiento de determinadas bacterias. Algunos de los materiales usados como absorbentes protectores incluyen bentonita, sales insolubles de bismuto, ácido bórico, carbonato cálcico, (precipitado), celulosa, almidón de maíz, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio, óxido de cinc y estearato de cinc.

En algunas realizaciones, también pueden administrarse agentes protectores a la piel para formar una película adherente continua que puede ser flexible o semirrígida, dependiendo de los materiales y de las formulaciones, así como del modo en que se aplican. Este material puede cumplir varios propósitos, incluyendo proporcionar oclusión frente al ambiente externo, proporcionar soporte químico y servir como vehículos para otros medicamentos.

En algunas realizaciones, los protectores incluidos en las composiciones de la presente invención son demulcentes. Los demulcentes se aplican a menudo a la superficie en una preparación viscosa y pegajosa que cubre fácilmente la zona y que puede estar medicada. Una serie de sustancias químicas posee propiedades demulcentes.

En el uso práctico, los compuestos de isoprenilo descritos en el presente documento pueden combinarse como un principio activo en una mezcla con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas de composición convencionales. El vehículo puede adoptar una gran variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral, parenteral (incluyendo intravenosa), uretral, vaginal, nasal, dérmica, transdérmica, pulmonar, pulmonar profunda, inhalación, bucal, sublingual o similares.

En la preparación de composiciones para formas de dosificación orales, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas duras y blandas y comprimidos. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener un aglutinante, tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata o ácido algínico; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y/o un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Las cápsulas pueden contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite graso.

En algunas realizaciones, se formulan un compuesto de isoprenilo descrito, un vehículo y opcionalmente principios activos adicionales en una composición en forma de una solución, emulsión o suspensión en gel, tal como se describirá adicionalmente en el presente documento.

En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo descrito, un vehículo farmacéutico o cosmético y, opcionalmente, uno o más principios activos adicionales, se encuentran en forma de una solución. Puede prepararse una solución mezclando un soluto o sustancia disuelta (tal como un compuesto de isoprenilo descrito de la invención y, opcionalmente, uno o más principios activos) de manera uniforme en un vehículo disolvente, tal como agua o disolventes orgánicos, tales como alcoholes (por ejemplo, etanol o isopropanol, acetona).

En algunas realizaciones, la solución es una solución acuosa en la que un compuesto de isoprenilo descrito puede estar tamponado de manera adecuada mediante suero salino, acetato, fosfato, citrato, acetato u otros agentes

tamponadores, que pueden encontrarse a cualquier pH fisiológicamente aceptable, en general de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 7. También pueden emplearse combinaciones de agentes tamponadores, tales como suero salino tamponado con fosfato, un tampón de suero salino y acetato y similares. En el caso del suero salino, puede emplearse una solución salina al 0,9 %. En el caso de acetato, fosfato, citrato, acetato y similares, puede emplearse una solución 50 mM. Además de agentes tamponadores, pueden emplearse conservantes adecuados para prevenir o limitar el crecimiento de bacterias y otros microbios. Uno de dichos conservantes que puede emplearse es cloruro de benzalconio al 0,05 %.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención que comprenden un compuesto de isoprenilo descrito, un vehículo y otros ingredientes opcionales se proporcionan en forma de una emulsión. Las emulsiones son un sistema en dos fases preparado combinando dos vehículos líquidos no miscibles, uno de los cuales se dispersa de manera uniforme a lo largo del otro y consiste en glóbulos que tienen diámetros iguales a o mayores que aquellos de las partículas coloidales más grandes. El tamaño del glóbulo es crítico y tiene que ser tal que el sistema logre una estabilidad máxima. Normalmente, la separación de dos fases no se producirá a menos que se incorpore una tercera sustancia, un agente emulsionante. Por lo tanto, una emulsión básica en el contexto de la presente invención contiene típicamente dos o más componentes (por ejemplo, dos vehículos líquidos inmiscibles, un agente emulsionante y uno o más compuestos de isoprenilo descritos). En algunas realizaciones, un compuesto de isoprenilo puede ser un agente emulsionante. Típicamente, las emulsiones incorporan una fase acuosa en una fase no acuosa (o viceversa). Sin embargo, es posible preparar emulsiones que sean en gran medida no acuosas, por ejemplo, tensioactivos aniónicos y catiónicos del sistema inmiscible no acuoso de glicerina y aceite de oliva. Se describen agentes emulsionantes ejemplares en el presente documento.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención comprenden una emulsión que incluye AFC. En algunas realizaciones, los vehículos no basados en lípidos son útiles en una emulsión que comprende AFC debido a la naturaleza lipófila del AFC.

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención que comprenden uno o más compuestos de isoprenilo descritos se proporcionan en forma de suspensiones de gel, (un vehículo semisólido) o de vehículo sólido para formar una pasta, polvo, pomada, crema, loción, hidrogel o similares. Las pomadas ejemplares que pueden prepararse en forma de suspensión de gel incluyen preparaciones semisólidas previstas para aplicación externa al epitelio. En general, las bases de pomada se categorizan en bases de hidrocarburo (oleaginosas), que pueden usar vaselina blanca como base; bases de adsorción (anhidras), que pueden usar vaselina hidrófila o lanolina anhidra; bases de emulsión (de tipo agua y aceite); bases de emulsión (de tipo aceite y agua); y bases solubles en agua, que a menudo usan polietilenglicol como base de pomada.

Pueden prepararse fácilmente composiciones adicionales que comprenden uno o más de un compuesto de isoprenilo descrito usando tecnología conocida en la técnica, tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a o 19^a edición, publicado por Mack Publishing Company de Easton, Pa.

También es posible y se contempla en el presente documento que los compuestos de isoprenilo descritos estén en una forma seca y en partículas. En determinadas realizaciones, las partículas son de entre aproximadamente 0,5 y 6,0 μm , de tal forma que las partículas tienen una masa suficiente como para asentarse en la superficie pulmonar y no ser exhaladas, pero son lo suficientemente pequeñas como para no depositarse en las superficies de las vías respiratorias antes de alcanzar el pulmón. Puede usarse cualquiera de una diversidad de técnicas diferentes para producir micropartículas de polvo seco, incluyendo, pero sin limitación, micromolienda, desecación por pulverización y congelación rápida en aerosol seguida de liofilización. Con las micropartículas, los compuestos de isoprenilo descritos pueden depositarse en el pulmón profundo, proporcionando de este modo una absorción rápida y eficaz al torrente sanguíneo. Además, con dicha estrategia no son necesarios potenciadores de la penetración, como es el caso en las vías de administración transdérmica, nasal u oral mucosa. Puede emplearse cualquiera de una diversidad de inhaladores, incluyendo aerosoles basados en propulsor, nebulizadores, inhaladores monodosis de polvo seco e inhaladores de polvo seco multidosis. Los dispositivos comunes usados en la actualidad incluyen inhaladores de dosis medida, que se usan para suministrar medicaciones para el tratamiento del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares. Los dispositivos ejemplares incluyen inhaladores de polvo seco, diseñados para formar una nube o aerosol de polvo fino con un tamaño de partícula que siempre es menor de aproximadamente 6,0 μm .

El tamaño de la micropartícula, incluyendo la distribución de tamaño medio, puede controlarse mediante el método de producción. Para la micromolienda, el tamaño de la muela de molino, la velocidad del rotor, el tiempo de procesamiento y similares controlan el tamaño de las micropartículas. Para el secado por pulverización, el tamaño de la boquilla, el caudal, el calor del secador y similares controlan el tamaño de la micropartícula. Para la producción mediante congelación rápida en aerosol seguida de liofilización, el tamaño de la boquilla, el caudal, la concentración de solución aerosolizada y similares controlan el tamaño de la micropartícula. Pueden emplearse estos parámetros y otros para controlar el tamaño de la micropartícula.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos pueden administrarse terapéuticamente mediante una inyección, típicamente una inyección intramuscular profunda, tal como en el músculo del glúteo o el deltoides, de una formulación inyectable de liberación prolongada. En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos

se formulan con un PEG, tal como poli(etilenglicol) 3350, y opcionalmente uno o más excipientes y conservantes adicionales, incluyendo, pero sin limitación, excipientes tales como sales, polisorbato 80, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH, y similares. En algunas realizaciones, un compuesto descrito de la presente invención se formula con un poli(orto éster), que puede ser un poli(orto éster) auto catalizado con cualquiera de un porcentaje variable de ácido láctico en el armazón polimérico, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales. En una realización, se emplea polímero de poli(D,L-lactida-co-glicólido) (polímero PLGA), preferentemente un polímero PLGA con un grupo terminal hidrófilo, tal como PLGA RG502H de Boehringer Ingelheim, Inc. (Ingelheim, Alemania).

Dichas formulaciones pueden prepararse, por ejemplo, combinando uno o más compuestos de isoprenilo descritos en un disolvente adecuado, tal como metanol, con una solución de PLGA en cloruro de metileno, y añadiendo a los mismos una solución de fase continua de alcohol polivinílico en condiciones de mezclado adecuadas en un reactor. En general, puede emplearse cualquiera de una serie de polímeros inyectables y biodegradables, que también son preferentemente polímeros adhesivos, en una formulación inyectable de liberación prolongada. Se hace referencia específicamente a las enseñanzas de las Patentes de Estados Unidos n.º 4.938.763, 6.432.438 y 6.673.767 y a los polímeros biodegradables y a los métodos de formulación divulgados en las mismas. La formulación puede ser de tal forma que se necesite una inyección semanal, mensual o con otra periodicidad, dependiendo de la concentración y cantidad de un compuesto descrito, de la velocidad de biodegradación del polímero y de otros factores conocidos para los expertos en la materia.

En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden uno o más compuestos de isoprenilo descritos se formulan como suspensiones acuosas en las que los uno o más compuestos de isoprenilo se encuentran en mezcla con excipientes aditivos y/o son adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos aditivos y/o excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser una fosfatida de origen natural, tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetil enoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden uno o más compuestos de isoprenilo descritos se formulan en forma de suspensiones oleosas suspendiendo los uno o más compuestos de isoprenilo descritos en un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco o un aceite mineral, tal como parafina líquida). Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante (por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico). Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como aquellos descritos en el presente documento, y agentes aromatizantes para proporcionar una composición oral sabrosa. Dichas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante (por ejemplo, ácido ascórbico).

En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden uno o más compuestos de isoprenilo descritos se formulan como polvos y/o gránulos dispersables que son adecuados para composiciones de una suspensión acuosa mediante la adición de agua. Se proporcionan uno o más compuestos de isoprenilo descritos formulados en dichos polvos y/o gránulos dispersables en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión se ilustran por aquellos ya mencionados en el presente documento. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete o un aceite mineral, por ejemplo, una parafina líquida o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las composiciones de la invención también pueden formularse como jarabes y elixires. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un aromatizante y agentes colorantes. Los demulcentes son agentes protectores empleados principalmente para aliviar la irritación, en particular de membranas mucosas o tejidos erosionados. Una serie de sustancias químicas posee propiedades demulcentes. Estas sustancias incluyen los alginatos, mucilagos, gomas, dextrinas, almidones, determinados azúcares, y glicoles polihídricos poliméricos. Otros incluyen goma arábiga, agar, benzoína, carbomer, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, propilenglicol, alginato de sodio, tragacanto, hidrogeles y similares.

Terapia de combinación

En algunas realizaciones de la presente invención, los uno o más compuestos de isoprenilo descritos son para su administración en combinación con otros uno o más principios activos terapéuticos. Los principios activos administrados en combinación se administran como parte de una sola composición; los principios activos administrados en combinación pueden administrarse como composiciones separadas.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos son para su administración junto con otros uno o más agentes antiinflamatorios. Los ejemplos representativos de dichos agentes antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, AINE, tales como acetaminofeno (Tylenol), aspirina, celecoxib (Celebrex), diclofenaco (Voltaren), diflunisal (Dolobid), etodolaco (Lodine), ibuprofeno (Motrin), indometacina (Indocin), ketoprofeno (Orudis), ketorolaco (Toradol), nabumetona (Relafen), naproxeno (Aleve, Naprosyn), oxaprozina (Daypro), piroxicam (Feldene), salsalato (Amigesic), sulindaco (Clinoril), tolmetina (Tolectin), ácido salicílico; y/o esteroides, tales como glucocorticoides, por ejemplo, clobetasol (Clobex u Olux), dexametasona, cortisol, testosterona, estrógeno, estradiol, progesterona, etc.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos son para su administración junto con otros uno o más agentes para el alivio del dolor. Los ejemplos representativos de dichos agentes para el alivio del dolor incluyen, por ejemplo, AINE, tales como acetaminofeno (Tylenol), aspirina, celecoxib (Celebrex), diclofenaco (Voltaren), diflunisal (Dolobid), etodolaco (Lodine), ibuprofeno (Motrin), indometacina (Indocin), ketoprofeno (Orudis), ketorolaco (Toradol), nabumetona (Relafen), naproxeno (Aleve, Naprosyn), oxaprozina (Daypro), piroxicam (Feldene), salsalato (Amigesic), sulindaco (Clinoril), tolmetina (Tolectin), y/o esteroides, tales como glucocorticoides, por ejemplo, clobetasol (Clobex u Olux), dexametasona, cortisol, testosterona, estrógeno, estradiol, progesterona, etc. Como alternativa o adicionalmente, los agentes para el alivio del dolor representativos incluyen, por ejemplo, articaína, benzocaína, bupivacaína, carticaína, cloroprocaína, cinchocaína/dibucaína, cocaína, ciclometicaína, dimetiocaína/larocaína, etidocaína, levobupivacaína, lidocaína/lignocaína, mepvacaína, piperocaína, prilocaína, propoxicaína, procaína/novocaína, proparacaína, ropivacaína, saxitoxina, tetracaína/ametocaína, trimecaína y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos son para su administración junto con glucocorticoides, aspirina, diclofenaco, lidocaína, etc., y/o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos son para su administración junto con otros uno o más agentes antibacterianos. Los ejemplos representativos de dichos agentes antibacterianos incluyen agentes antibióticos, tales como penicilinas, cefalosporinas, carbacefem, cefamicinas, carbapenem, monobactamas, aminoglucósidos, glucopéptidos, quinolonas, tetraciclinas, macrólidos, sulfonamidas, fluoroquinolonas y lincosamidas y otros agentes antibacterianos, tales como peróxido de benzoilo y azufre.

En algunas realizaciones, los compuestos de isoprenilo descritos son para su administración junto con uno o más agentes queratolíticos. Los agentes queratolíticos representativos incluyen peróxido de benzoilo, fluorouracilo, resorcinol, ácido salicílico, tretinoína y similares.

Ejemplos

Los compuestos isoprenilo descritos como se proporcionan por la presente invención pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica. Los ejemplos no limitantes para preparar complejos de la invención se ilustran a continuación.

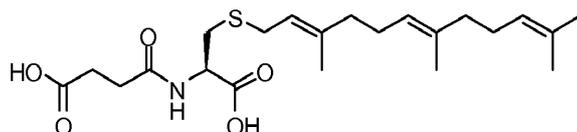
Los compuestos isoprenilo descritos pueden prepararse o sintetizarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Sin embargo, para dar algunos ejemplos, los compuestos isoprenilo descritos pueden prepararse o sintetizarse mediante métodos desvelados en una o más de las patentes de Estados Unidos: 5.043.268, 5.202.456, la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2005/0277694, la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2007/0004803, la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2009/0155186, la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2009/0170917, la publicación mundial n.º WO 2009/102997.

Como se representa en los Ejemplos a continuación, en ciertas realizaciones ejemplares, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por un experto en la técnica, pueden aplicarse a todas las clases, subclases y especies de cada uno de estos compuestos, desvelados en el presente documento.

Los compuestos de isoprenilo descritos, incluyendo S-trans, trans-farnesil-L-cisteína, utilizados como materiales de partida, pueden sintetizarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o sintetizarse mediante los métodos desvelados en Brown y col., J Am Chem Soc, 1991, 113: 3176-3177. Otros materiales de partida, tales como S-trans, trans-farnesil-L-cisteína metil éster, pueden sintetizarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica o sintetizarse mediante los métodos desvelados en Troutman y col., Bioconjugate Chem, 2005, 16: 1209-1217.

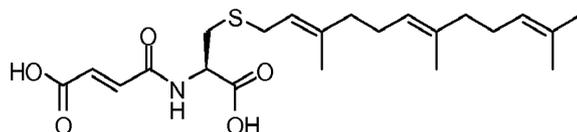
Los siguientes procedimientos experimentales generales se usaron para los Ejemplos 1-9 como se describe a continuación. La espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) se registró en un espectrómetro Bruker 500 MHz, se usó dimetilsulfóxido (DMSO- d_6), metanol (CD_3OD) o cloroformo (CDCl_3) como disolvente para ^1H RMN. La absorción de protón residual del disolvente deuterado se usó como patrón interno. Todos los desplazamientos químicos de ^1H RMN se indican como valores δ en partes por millón (ppm). Las abreviaturas de patrones de separación son como se indican a continuación: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; a, ancho; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; dt, doblete de tripletes. El análisis por HPLC se hizo usando una columna phenomenex luna $\text{C}_{18}(2)50 \times 4,6$ mm. La fase móvil es agua al 60 %, acetonitrilo al 40 % que contiene ácido trifluoroacético al 0,05 % en un caudal de 2 ml por minuto durante los primeros 2,5 minutos seguido de un gradiente para acetonitrilo al 100 % que contiene TFA al 0,05 % durante 10 minutos. El eluyente se observa en 214 nm.

Ejemplo 1



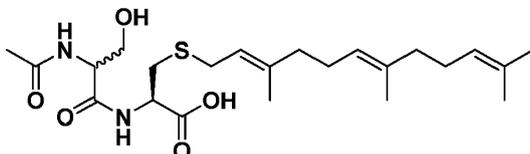
Síntesis de (ácido 4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-4-oxobutanoico (Compuesto B): A una solución de S-trans, trans-farnesil-L-cisteína (500 mg, 1,54 mmol) en THF, se añadió una primera porción de K_2CO_3 (2 mmol) y la solución resultante se enfrió a 5°C con agitación vigorosa. A esta solución en agitación se le añadió gota a gota anhídrido succínico (308 mg, 3,1 mmol) mientras se mantenía el pH a 9,0-10,0 con otra porción de K_2CO_3 (4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y el análisis por HPLC mostró la finalización de la reacción. Después, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,0 mediante la adición de una solución 2 N de HCl. La solución ácida se extrajo tres veces con 10 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , el disolvente se retiró sobre el evaporador rotatorio para proporcionar el Compuesto en bruto **B**, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (535 mg, 82 %) para producir el Compuesto **B**. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1,59 (s, 6H), 1,66 (s, 6H), 2,05 (m, 8H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H), 5,06 (m, 2H), 5,20 (t, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 16,0, 16,1, 17,7, 25,7, 26,5, 26,7, 29,4, 29,8, 30,5, 32,6, 39,6, 39,7, 52,2, 119,3, 123,8, 124,3, 131,3, 135,4, 140,3, 173,4, 174,2, 176,8; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{S}$ 425,6. Observado (M+Na) m/z 448.

Ejemplo 2



Síntesis de (ácido (E)-4-((R)-1-carboxi-2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)etilamino)-4-oxobut-2-enoico (Compuesto A): Una solución de S-trans, trans-farnesil-L-cisteína (500 mg, 1,54 mmol) en THF y una primera porción de K_2CO_3 (3 mmol) se enfrió a 5°C con agitación vigorosa. A esta solución en agitación se le añadió en porciones anhídrido maleico (302 mg, 3,07 mmol) mientras se mantuvo el pH a 9,0-10,0 con otra porción de K_2CO_3 (3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y el análisis por HPLC mostró la finalización de la reacción. Después, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 2,0 mediante la adición de una solución 2 N de HCl. La solución ácida se extrajo tres veces con 15 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y después se concentró para proporcionar el Compuesto en bruto **A**, que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (552 mg, 85 %) para producir el Compuesto **A**. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,50 (s a, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,85 - 2,10 (m, 8H), 2,68 (dd, J = 6,5, 14,5, 1H), 2,95 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 7,0, 13,0 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 8,5, 13,5 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 4,5, 8,5), 4,97 - 5,02 (m, 2H), 5,12 (t, J = 7,5, 1H), 6,21 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 13,0 Hz, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 16,2, 16,3, 17,8, 25,3, 26,0, 27,4, 27,8, 30,3, 33,3, 40,8, 40,9, 54,0, 121,5, 125,1, 125,5, 132,1, 133,3, 134,4, 136,3, 140,7, 167,7, 168,0, 172,9; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{S}$ 423,6. Observado (M+Na) m/z 446.

Ejemplo 3

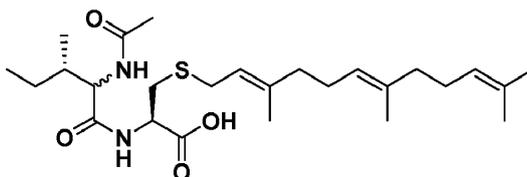


Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-2-((S)-2-acetamido-3-hidroxiopropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico) y (ácido

(R)-2-((R)-2-acetamido-3-hidroxiopropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico)

5 **(Compuesto D):** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se mezclaron N-acetil-L-serina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etil-amina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió S-trans, trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El CH₂Cl₂ se retiró por evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (160 mg, 35 %) para producir una relación 1:1 de mezcla de compuestos isoméricos: ácido (R)-2-((S)-2-acetamido-3-hidroxiopropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico) y (ácido (R)-2-((R)-2-acetamido-3-hidroxiopropanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico), es decir, isómeros del Compuesto D. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,85-2,03 (m, 11H), 2,72-2,79 (m, 1H), 2,87-2,96 (m, 1H), 3,07-3,14 (m, 2H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 5,0, 10,0 Hz, 1H), 4,98-5,02 (m, 2H), 5,14 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,12, 16,28, 17,79, 22,61, 22,71, 25,95, 27,52, 27,80, 30,74, 30,78, 35,19, 35,25, 40,79, 40,90, 55,57, 55,94, 56,87, 57,17, 63,18, 63,37, 121,78, 121,80, 125,24, 125,48, 132,09, 136,15, 140,03, 140,11, 171,84, 171,91, 173,35, 173,54, 177,14, 177,15; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: C₂₃H₃₈N₂O₅S 454,62. Observado (M+) m/z 455,3, (M+Na) m/z 477,3.

Ejemplo 4



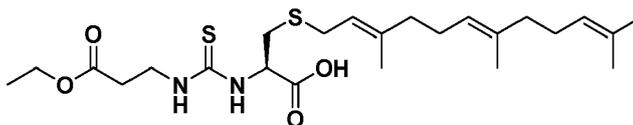
25

Síntesis de una mezcla de (ácido (R)-2-((2S,3S)-2-acetamido-3-metilpentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico) y (ácido (R)-2-((2R,3S)-2-acetamido-3-metilpentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico)

30 **(Compuesto E):** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se mezclaron N-acetil-L-isoleucina (1,0 mmol), reactivo de acoplamiento (520 mg de PBOP o 380 mg de HATU, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etil-amina (650 mg, 5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió S-trans, trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El CH₂Cl₂ se retiró por evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica se lavó con una solución de NH₄Cl saturada (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (220 mg, 46 %) para producir una mezcla isomérica de ácido (R)-2-((2S,3S)-2-acetamido-3-metilpentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico (Compuesto E-1) y ácido (R)-2-((2R,3S)-2-acetamido-3-metilpentanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico (Compuesto E-2), en la que la relación de E-1 con respecto a E-2 es de 1:1. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 0,80-0,86 (m, 6H), 1,06-1,33 (m, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,79-2,01 (m, 11H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 3,09-3,11 (m, 2H), 4,17-4,43 (m, 2H), 4,99-5,00 (m, 2H), 5,26 (t, J = 10,0 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 11,68, 12,14, 15,00, 16,13, 16,28, 17,80, 22,52, 22,58, 25,86, 25,96, 27,48, 27,52, 27,53, 27,80, 30,80, 30,88, 35,51, 35,56, 38,02, 38,31, 40,80, 40,90, 55,37, 55,62, 57,97, 59,80, 121,83, 121,88, 125,23, 125,48, 132,08, 136,14, 139,92, 140,02, 172,89, 173,01, 173,39, 173,46, 176,84, 177,09; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: C₂₆H₄₄N₂O₄S 480,70. Observado (M+) m/z 481,4, (M+Na) m/z 503,4.

45

Ejemplo 5



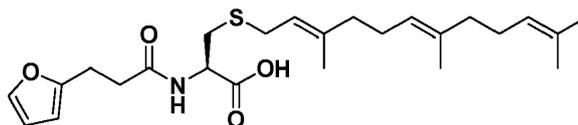
50

Síntesis de (ácido (R)-2-(3-(3-etoxi-3-oxopropil)tioureido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)tiopropanoico)

55 **(Compuesto F):** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una suspensión de 3-isotiocianato propionato de etilo (159 mg, 1 mmol) y S-trans, trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota N,N-diisopropil-etil-amina (0,87 ml, 5 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó mediante HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera

(10 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (220 mg, 45 %) para producir el Compuesto F. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,17 (t, J = 5,0 Hz, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,86-2,06 (m, 8H), 2,54 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,77 (dd, J = 5,0, 15,0 Hz, 1H), 2,95-2,96 (m, 1H), 3,05-3,06 (m, 1H), 3,16-3,20 (m, 1H), 3,68 (ancho, 2H), 4,06 (c, J = 5,0 Hz, 2 H), 5,00-5,01 (m, 2H), 5,09-5,14 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 14,65, 16,19, 16,31, 17,83, 25,97, 27,39, 27,80, 30,70, 33,22, 33,91, 34,80, 40,80, 40,90, 57,89, 61,03, 61,71, 61,93, 121,35, 121,70, 125,16, 132,11, 136,24, 140,52, 173,76, 174,47, 210,16; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: C₂₄H₄₀N₂O₄S₂ 484,72. Observado (M+) m/z 485,3, (M+Na) m/z 507,3.

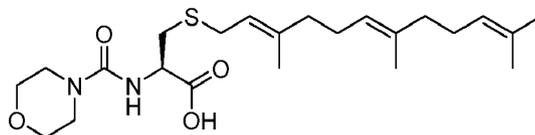
10 Ejemplo 6



Síntesis de (ácido (R)-2-(3-(furan-2-yl)propanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (Compuesto G):

15 A una solución de ácido 3-(2-furil)propiónico (168 mg, 1,2 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2il)-4-metilmorfolinio (DMTMM, 332 mg, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etil-amina (0,52 ml, 3 mmol). Después de agitar durante 10 min, se añadió lentamente S-trans, trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La solución se lavó con HCl 0,5 N (10 ml x 1), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (333 mg, 74 %) para producir el Compuesto G. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,95-2,06 (m, 6 H), 2,51 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,83-2,869 (m, 3H), 3,05 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 3,12-3,16 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 4,5, 8,0 Hz, 1H), 4,99-5,01 (m, 2H), 5,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,15, 16,24, 17,80, 24,96, 25,95, 27,39, 27,79, 30,11, 33,41, 35,08, 40,79, 40,89, 53,30, 106,28, 111,19, 121,61, 125,14, 125,46, 132,12, 136,27, 140,49, 142,36, 155,72, 174,00, 174,78; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: C₂₅H₃₇NO₄S 447,63. Observado (M+1) m/z 448,3, (M+23) m/z 470,2.

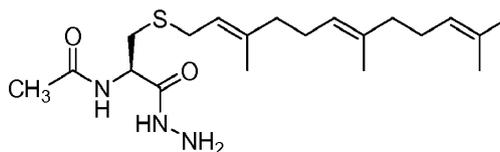
30 Ejemplo 7



Síntesis de (ácido (R)-2-(morfolina-4-carboxamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (Compuesto H):

35 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvieron S-trans, trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (1,3 g, 10 mmol) en THF (50 ml). Se añadió cloruro de 4-morfolina carbonilo (160 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 47 horas. El THF se retiró por evaporación rotatoria. El material en bruto se lavó con agua (10 ml) y una solución 1 N de HCl (10 ml). El material en bruto restante se purificó por HPLC preparativa (120 mg, rendimiento al 27 %) para producir el Compuesto H: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,60 (s, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,95 - 2,12 (m, 8H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 3,10 - 3,20 (m, 2H), 3,40 - 3,44 (m, 4H), 3,71 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 4,55 (dd, J = 6,3, 11,6 Hz, 1H), 5,09 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 5,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16,0, 16,2, 17,7, 25,7, 26,4, 26,7, 29,9, 33,0, 39,6, 39,7, 44,0, 53,0, 66,3, 119,4, 123,7, 124,3, 131,3, 135,4, 140,2, 157,7, 174,1; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: C₂₃H₃₈N₂O₄S 438,3 (M+). Observado (M+Na) m/z 461,4.

45 Ejemplo 8

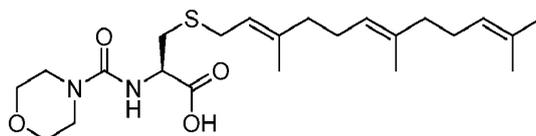


Síntesis de (N-((R)-1-hidrazinil-1-oxo-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propan-2-il)acetamida) (Compuesto I):

50 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se disolvió N-acetil-S-farnesil-L-cisteína (368 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió N-ciclohexilcarbodiimida, N'-metil poliestireno HL (1,7 g, 3,3 mol, de NovabioChem) seguido de suficiente diclorometano para hinchar la resina y mantener la reacción móvil y la mezcla se agitó magnéticamente suavemente en 30 minutos. A la solución de reacción se le añadieron 5 ml de hidrazina en THF (1 M) y la mezcla de reacción se agitó en 3 horas a temperatura ambiente. La resina usada se retiró por filtración y se

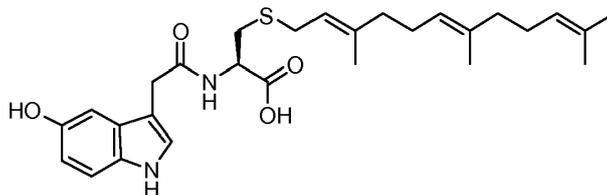
lavó con diclorometano. La evaporación del filtrado proporcionar la mezcla de reacción en bruto. El producto deseado se purificó por HPLC preparativa (305 mg, rendimiento del 80 %) para producir el Compuesto I: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 1,60 (s, 6H), 1,67 (s, 6H), 1,70 (s, 3H), 1,92 - 2,09 (m, 8H), 2,75 (dd, $J = 7,9, 13,9$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 5,7, 13,6$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 4,51 (dd, $J = 7,6, 13,6$ Hz, 1H), 5,10 (m, 2H), 5,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 16,0, 16,1, 16,2, 17,6, 17,7, 23,2, 23,4, 23,5, 25,7, 25,8, 26,2, 26,3, 26,5, 26,7, 30,0, 31,8, 31,9, 32,9, 33,2, 39,6, 39,7, 39,9, 51,3, 51,4, 119,6, 120,3, 123,6, 124,2, 131,4, 131,6, 135,5, 135,6, 135,8, 140,2, 140,3, 170,2, 171,1; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 381,2 (M+). Observado (M+Na) m/z 404,3.

Ejemplo 9



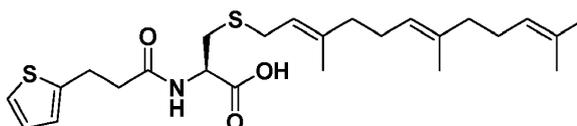
Síntesis del Compuesto H: En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvieron S-trans, trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (1,3 g, 10 mmol) en THF (50 ml). Se añadió cloruro de 4-morfolina carbonilo (160 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 47 horas. El THF se retiró por evaporación rotatoria. El material en bruto se lavó con agua (10 ml) y una solución 1 N de HCl (10 ml). El material en bruto restante se purificó por HPLC preparativa (120 mg, rendimiento del 27 %): ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 1,60 (s a, 6H), 1,66 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,95 - 2,12 (m, 8H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 3,10 - 3,20 (m, 2H), 3,40 - 3,44 (m, 4H), 3,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 4,55 (dd, $J = 6,3, 11,6$ Hz, 1H), 5,09 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 5,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 16,0, 16,2, 17,7, 25,7, 26,4, 26,7, 29,9, 33,0, 39,6, 39,7, 44,0, 53,0, 66,3, 119,4, 123,7, 124,3, 131,3, 135,4, 140,2, 157,7, 174,1; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 438,3 (M+). Observado (M+Na) m/z 461,4.

Ejemplo 10



Síntesis de (ácido (R)-2-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (Compuesto J): En un vial de 24 ml se mezclaron ácido 5-hidroxil indolo-3-acético (191 mg, 1,0 mmol), HATU (380 mg, 1 mmol) y N,N-diisopropil-etil-amina (650 mg, 5 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió S-trans, trans-Farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El THF se retiró por evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar una mezcla en bruto. La mezcla en bruto se purificó por HPLC preparativa (210 mg, 42 %) para producir el Compuesto J. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD): δ 1,49 (s, 9H), 1,56 (s, 3H), 1,85 - 1,98 (m, 6H), 2,62 (dd, $J = 8,0, 14,0$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 4,5, 14,0$ Hz, 1H), 2,88 (dd, $J = 7,0, 13,0$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 8,5, 13,0$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 6,5, 22,5$ Hz, 2H), 4,49 (dd, $J = 5,0, 8,0$ Hz, 1H), 4,98 (s a, 2H), 6,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD): δ 16,2, 17,8, 26,0, 27,3, 27,4, 27,8, 28,8, 30,2, 33,3, 33,8, 40,7, 40,9, 53,4, 103,7, 108,2, 112,7, 112,8, 121,5, 125,2, 125,5, 125,8, 129,3, 132,1, 133,0, 136,2, 140,5, 151,5, 173,9, 174,9; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 498,3 (M+). Observado (M+1) m/z 499,2.

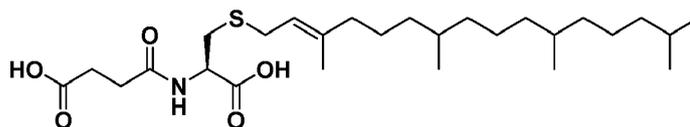
Ejemplo 11



Síntesis de (ácido (R)-2-(3-(2-tienil)propanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico) (Compuesto K): A una solución de ácido 3-(2-tienil)propanoico (187 mg, 1,2 mmol) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM, 332 mg, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió N,N-diisopropil-etil-amina (0,52 ml, 3 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió lentamente S-trans, trans-farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se diluyó con acetato de etilo (60 ml). La solución se lavó secuencialmente con una solución saturada de NH_4Cl (15 ml x

2), H₂O (10 ml x 1) y salmuera (15 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (310 mg, 67 %) para producir el Compuesto K. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 6 H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,00-3,06 (m, 3H), 3,11-3,15 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 5,0, 8,5 Hz, 1H), 5,00-5,01 (m, 2H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CD₃OD): δ 16,16, 16,25, 17,81, 25,96, 26,74, 27,40, 27,79, 30,13, 33,42, 38,74, 40,79, 40,89, 53,32, 121,62, 124,36, 125,14, 125,47, 125,75, 127,81, 132,11, 136,27, 140,47, 144,46, 174,98, 174,64; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: C₂₅H₃₇NO₃S₂ 463,70. Observado (M+23) m/z 486,2.

Ejemplo 12



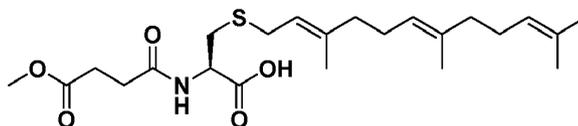
Síntesis de ácido (N-[1-Carboxi-2-(3,7,11,15-tetrametil-hexadec-2-enilsulfanil)-etil]-succinámico) (Compuesto I):

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron fitol (mezcla isomérica trans:cis (2:1) de 34,9 ml, 100 mmol) y trietilamina (1,4 ml, 10 mmol) a tolueno (100 ml), la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota tribromuro de fósforo (4,7 ml, 50 mmol). Después de completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadió gota a gota agua (100 ml) para interrumpir la reacción. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y después se lavó secuencialmente con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2). La solución de acetato de etilo se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla en bruto de isómeros 1:1 trans e isómeros 1:1 cis del compuesto L, donde la relación de isómeros trans con respecto a isómeros cis es de 7:3. La mezcla en bruto (1 mmol) y LiOH (126 mg, 3 mmol) se mezclaron en THF (3 ml) y agua (3 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y después se lavó secuencialmente con HCl 1 N (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2). La solución de acetato de etilo se secó por Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla purificada parcialmente que se purificó por HPLC para producir dos fracciones.

La primera fracción produjo una mezcla de isómeros 1:1 trans e isómeros 1:1 cis del compuesto L, donde la relación de isómeros trans con respecto a isómeros cis es de 1:1 (50 mg, 20 %). ¹H RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 0,76-0,79 (m, 12H), 1,00-1,46 (m, 19H), 1,58 y 1,63 (s, 3H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,46-2,49 (m, 4H), 2,62-2,66 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,04-3,07(m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 5,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,11, 20,13, 20,17, 20,23, 23,06, 23,15, 23,59, 25,53, 25,95, 26,31, 26,65, 29,19, 30,25, 30,29, 30,41, 31,41, 31,44, 32,88, 33,56, 33,79, 33,83, 33,94, 33,98, 37,62, 37,72, 37,92, 38,01, 38,41, 38,47, 38,51, 40,57, 40,96, 53,43, 53,44, 53,56, 121,44, 121,90, 140,86, 141,00, 174,02, 174,05, 174,47, 174,52, 176,17, 176,19; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: C₂₇H₄₉NO₅S 499,3. Observado (M+Na) m/z 522,3.

La segunda fracción produjo una mezcla 1:1 de isómeros trans del compuesto L (45 mg, 23 %). ¹H RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 0,76-0,79 (m, 12H), 1,00-1,46 (m, 19H), 1,58 (s, 3H), 1,90-1,93 (m, 2H), 2,46-2,49 (m, 4H), 2,63 (dd, J = 8,5, 13,5 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 4,5, 14,0 Hz, 1H), 3,02-3,07(m, 1H), 3,14-3,18 (m, 1H), 4,46-4,49 (m, 1H), 5,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, MeOH-d₄): δ 16,10, 16,11, 20,11, 20,16, 20,22, 23,05, 23,14, 25,52, 25,94, 25,95, 26,30, 26,32, 29,19, 30,23, 30,23, 30,28, 31,40, 33,54, 33,55, 33,79, 33,82, 33,94, 33,97, 37,61, 37,71, 38,40, 38,47, 38,50, 38,53, 40,56, 40,95, 53,43, 121,44, 140,87, 174,03, 174,53, 176,19; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: C₂₇H₄₉NO₅S 499,3. Observado (M+Na) m/z 522,3.

Ejemplo 13



Síntesis de ácido (R)-2-(4-metoxi-4-oxobutanamido)-3-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trienil)propanoico (Compuesto M):

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se mezclaron succinato de mono-metilo (132 mg, 1 mmol), hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (1,1 mg, 1,1 mmol) y N,N-diisopropiletil-amina (0,52 ml, 3 mmol) en THF (5 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos. A la mezcla de reacción se le añadió S-trans, trans-Farnesil-L-cisteína (325 mg, 1 mmol). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y después se lavó secuencialmente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml x 2), agua DI (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2). La solución de acetato de etilo se secó mediante Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar un Compuesto en bruto M. El Compuesto en bruto M se purificó por HPLC (110 mg, 25 %) para producir el Compuesto M. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-d₄): δ 1,50 (s, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 4H), 1,99-2,03 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 4H), 2,68 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 4,5, 13,5 Hz, 1H), 3,09-3,12 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 4,35 (dd, J = 4,5, 7,0 Hz, 1H), 4,98-5,02 (m, 2H), 5,14 (t, J = 7,5 Hz, 1H). ¹³C RMN (125

MHz, MeOH-d₄): δ 16,12, 16,25, 17,79, 25,94, 27,48, 27,79, 30,40, 30,69, 31,73, 35,49, 40,77, 40,89, 52,24, 55,45, 121,82, 125,22, 125,47, 132,08, 136,15, 139,97, 173,57, 174,80, 177,17; ES-MS: masa calc. para la Fórmula Química: C₂₃H₃₇NO₅S 439,2. Observado (M+Na) m/z 462,2.

5 Ejemplos biológicos

A continuación se describen ensayos usados para medir la actividad biológica de los compuestos descritos, incluyendo las propiedades antibacterianas de los compuestos, medidas mediante la inhibición del crecimiento bacteriano (ejemplo 14) y la determinación de la concentración bactericida mínima ("CBM") (ejemplo 15).

10

Ejemplo 14

Inhibición del crecimiento de *Propionibacterium acnes*

15 El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos muestran una actividad antibacteriana superior o similar cuando se comparan con peróxido de benzoílo, un agente antibacteriano y antiacné bien conocido. El ensayo para la inhibición del crecimiento de la bacteria *Propionibacterium acnes* fue como se describe en otras partes (Nakatsuji *et al.*, *J Invest Dermatol*, 2009, **129**: 2480-2488). En resumen, se cultivó la cepa ATCC 6919 de *P. acnes* (American Type Culture Collection, Manassas, VA) en agar *Brucella* (R01254, Remel, Lenexa, KS) complementado con sangre de oveja desfibrinada al 5 % (v/v), vitamina K (5 mg/ml, Remel, Lenexa, KS), y hemina (50 mg/ml, Remel, Lenexa, KS), en condiciones anaerobias usando Gas-Pak (BD, Sparks, MD) a 37 °C. Se inoculó una sola colonia en medio de *Clostridium* reforzado (Oxford, Hampshire, Inglaterra) y se cultivó a 37 °C en condiciones anaerobias. Cada uno de los compuestos de isoprenilo descritos, **A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K y L** se disolvieron en DMSO al 100 % (v/v). Entonces se incubaron muestras de cada compuesto de isoprenilo descrito y una solución de peróxido de benzoílo ("BPO"), cada una, con un inóculo de *P. acnes* a una concentración de 1 x 10⁶ UFC por ml en medio de *Clostridium* reforzado en una microplaca de 96 pocillos (100 µl por pocillo) en condiciones anaerobias durante 72 horas. Las muestras de cada compuesto de isoprenilo descrito se ensayaron a concentraciones finales por pocillo de 0,25 µg/ml, 0,5 µg/ml, 1,0 µg/ml, 1,95 µg/ml, 3,9 µg/ml, 7,8 µg/ml, 15,625 µg/ml, 31,25 µg/ml, 62,5 µg/ml, 125 µg/ml, 250 µg/ml y 500 µg/ml. Un pocillo de control recibió únicamente DMSO al 5 % (v/v) en lugar de una muestra de un compuesto de isoprenilo descrito. Después de 72 horas de incubación en condiciones anaerobias, se mezclaron bien los cultivos de *P. acnes* en la microplaca de 96 pocillos y después se registraron las lecturas de absorbancia a 600 nm para determinar el crecimiento bacteriano. Se representaron las curvas de crecimiento de *P. acnes* y se determinó la concentración de cada compuesto de isoprenilo descrito ensayado que proporcionaba una inhibición del 50 % del crecimiento bacteriano (CI50) usando SigmaPlot. Los intervalos de CI50 que demuestran el efecto de los compuestos de isoprenilo proporcionados en la inhibición del crecimiento de *P. acnes* para BPO, desoxiciclina, AFC, los compuestos **A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K y L**, se listan en la columna 1 de la **figura 1**. Las curvas de crecimiento de *P. acnes* determinadas para BPO, AFC, compuesto **G** y compuesto **H** se ilustran en la **figura 2**.

Ejemplo 15

40

Determinación de la concentración bactericida mínima

El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos muestran actividad antibacteriana y muestran concentraciones bactericidas mínimas bajas. La concentración bactericida mínima ("CBM") de los compuestos de isoprenilo descritos contra *P. acnes* se determinó usando el siguiente método. Se incubaron soluciones de muestra de compuestos de isoprenilo descritos, por ejemplo, AFC y compuesto **A**, disueltas en DMSO al 100 % (v/v), cada una, con un inóculo de *P. acnes* a una concentración de 1 x 10⁷ UFC/ml en una microplaca de 96 pocillos con un volumen de cultivo total de 100 µl por pocillo en condiciones anaerobias, para dar concentraciones finales de compuesto por pocillo de 1 µg/ml, 5 µg/ml, 10 µg/ml, 25 µg/ml, 50 µg/ml, 100 µg/ml y 200 µg/ml. Un pocillo de control recibió únicamente DMSO al 5 % (v/v) en lugar de la solución de ensayo de un compuesto de isoprenilo descrito. Después de 5 horas de incubación, se diluyó en serie la mezcla de reacción (1:10—1:10⁶) con PBS. Se determinó la CBM inoculando el cultivo diluido (5 µl) en una placa de agar *Brucella* (R01254, Remel, Lenexa, KS). 72 horas después de la inoculación, se contaron las colonias en las placas, se calcularon las UFC (unidades formadoras de colonias) y los datos se representaron usando SigmaPlot. La concentración bacteriana (UFC/ml) de *P. acnes*, obtenida con diferentes concentraciones de AFC (panel A) y de compuesto **A** (panel B) para determinar la CBM de cada compuesto se ilustra en la **figura 3**.

Ejemplo 16

Modelo de inflamación de oreja de ratón inducida por *P. acnes* - Criterio de valoración de MPO

Los métodos para un modelo de inflamación por *P. acnes* se describen en otras partes (Nakatsuji *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 2008, **128**: 2451-2457). Usando este modelo *in vivo* de ratón para inflamación inducida por *P. acnes*, el presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos, cuando se aplican por vía tópica a un sitio de inflamación inducida por exposición bacteriana muestran actividad antiinflamatoria *in vivo*, tal como se evidencia por el efecto de los criterios de valoración de inflamación usados comúnmente, tales como infiltración de

65

neutrófilos (marcador de neutrófilos MPO). Usando este modelo *in vivo* de ratón para inflamación por *P. acnes*, el presente ejemplo demuestra además que determinados compuestos de isoprenilo descritos, cuando se aplican por vía tópica a un sitio de inflamación inducida por exposición a bacterias, por ejemplo, por *P. acnes* muestran actividad antiinflamatoria *in vivo*, tal como se evidencia por el efecto de los criterios de valoración de inflamación usados comúnmente, tales como infiltración de neutrófilos (marcador de neutrófilos MPO), y por lo tanto son útiles como agentes anti-acné.

El protocolo para inducir inflamación usando exposición bacteriana a *P. acnes* en la oreja de ratón se modificó ligeramente respecto del método descrito con anterioridad (Natatsuji *et al.*, 2008). Brevemente, se inyectó en las orejas de ratones Swiss Webster (ICR, 6-8 semanas de edad) con cultivo vivo intradérmico de *P. acnes*. Se inyectaron por vía intradérmica alícuotas de 20 μ l de *P. acnes* viva (ATCC 6919, 3×10^5 UFC) suspendidas en PBS en la porción central de la oreja. Como control, se inyectaron 20 μ l de PBS en animales de control. Se observó eritema cutáneo significativo, inflamación de la oreja (edema) y respuesta granulomatosa (actividad de MPO) en las orejas inyectadas con *P. acnes* 24 horas después de la inyección bacteriana, pero no se indujo por la inyección de suero salino tamponado con fosfato (PBS).

Para ensayar respecto de la inhibición de la infiltración dérmica de neutrófilos por los compuestos de isoprenilo descritos, se usó un método convencional (véase Bradley *et al.*, *J Invest Dermatol*, 1982, **78**: 206-209; Young *et al.*, *J Invest Dermatol*, 1983, **80**: 48-52; De Young *et al.*, *Agents Actions*, 1989, **26**: 335-41; y Rao *et al.*, *Inflammation*, 1993, **17**: 723-41). Brevemente, se homogeneizaron muestras de biopsia de 6 mm de orejas tanto tratadas con compuesto de control no tratadas en 400 μ l de bromuro de hexadeciltrimetilamonio al 0,5 % en tampón de fosfato potásico 50 mM (pH 6,0) usando Fast Prep 24 (MP Biomedicals, Solon, OH). Los sobrenadantes se ensayaron respecto de la actividad de MPO usando un lector de placas de 96 pocillos modelo EL 340 (BioTek Instruments, Winooski, VT). Se determinó el porcentaje de inhibición de la infiltración de neutrófilos por cada compuesto de isoprenilo descrito comparando los niveles medios de MPO en presencia y ausencia de estos compuestos. El porcentaje de inhibición de MPO se determinó tomando la actividad media de MPO de las orejas tratadas con compuesto y dividiéndola entre la media de actividad de MPO de 12 orejas que solo recibieron la exposición a *P. acnes* y restando ese valor del 100 %. Estos valores se corrigieron respecto de la actividad de MPO de orejas de ratón normales no tratadas con *P. acnes* de controles de la misma camada. El resumen de los intervalos de actividad de MPO determinados a partir de un ensayo de actividad de MPO para dexametasona (administrada a una dosis de 1,6 mg/20 μ l), clobetasol (administrado a una dosis de 0,1 mg/20 μ l), ácido salicílico (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), AFC (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **A** (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **D** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **F** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **G** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **I** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **J** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **K** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l) y **L** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l) se presentan en la figura 4.

Ejemplo 17

Modelo de inflamación de oreja de ratón inducida por *P. acnes* - Liberación de citocinas

El protocolo para inducir inflamación aguda en orejas de ratón usando *P. acnes* se ha descrito en otras partes (Nakatsuji *et al.*, *J Invest Dermatol*, 2008, **128**: 2451-2457) y es similar al protocolo descrito en el ejemplo 15. Usando este modelo de ratón *in vivo* para la irritación de contacto, el presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos, cuando se aplican por vía tópica, muestran actividades antiinflamatorias *in vivo* en sitios de inflamación inducida por *P. acnes*, en parte, inhibiendo los niveles de citocinas proinflamatorias, tales como IL-6, TNF- α , IL-8 e IL-1 β , dando como resultado los efectos observados en el criterio de valoración de inflamación de infiltración de neutrófilos (marcador de neutrófilos MPO), tal como se demuestra en el ejemplo 15. El presente ejemplo demuestra, por lo tanto, que determinados compuestos de isoprenilo descritos son útiles para tratar la inflamación inducida por bacterias y por lo tanto son útiles como agentes antiacné.

El protocolo para inducir inflamación usando exposición bacteriana a *P. acnes* en la oreja de ratón se modificó ligeramente respecto del método descrito con anterioridad (Natatsuji *et al.*, 2008). Brevemente, se inyectó en las orejas de ratones Swiss Webster (ICR, 6-8 semanas de edad) con cultivo vivo intradérmico de *P. acnes* (cepa ATCC 6919). Se inyectaron por vía intradérmica alícuotas de 20 μ l de *P. acnes* viva (ATCC 6919, 3×10^6 UFC) suspendida en PBS en la porción central de la oreja. Como control, se inyectaron 20 μ l de PBS en animales de control. Se observó eritema cutáneo significativo, inflamación de la oreja (edema) y respuesta granulomatosa (actividad de MPO) en las orejas inyectadas con *P. acnes* 24 horas después de la inyección bacteriana, pero no se indujo por la inyección de suero salino tamponado con fosfato (PBS). Se obtuvieron biopsias de tejido de la oreja (6 mm) tanto de orejas tratadas con compuesto como de control no tratadas y se homogeneizaron usando un Fast Prep 24 (MP Biomedicals, Solon, OH) durante dos ciclos de 45 segundos con la matriz de lisis A en tampón de extracción de mamífero (Pierce) con cóctel de inhibidores de proteasa (Roche). Los sobrenadantes se ensayaron mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) respecto de la liberación estimulada de IL-6, TNF- α , IL-8 e IL-1 β , usando patrones de proteínas adecuados (BD Pharmigen).

El resumen de los intervalos de actividad de citocina determinados con dexametasona (administrada a una dosis de 1,6 mg/20 μ l), clobetasol (administrado a una dosis de 0,1 mg/20 μ l), ácido salicílico (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), AFC (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **A** (administrado a una dosis de 0,8 mg/20 μ l), compuesto **C** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **F** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **G** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **I** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **B** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), compuesto **J** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l), **K** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l) y **L** (administrado a una dosis de 0,4 mg/20 μ l) respecto de los niveles de IL-6 se presentan en la **figura 5**, respecto de los niveles de TNF- α se presentan en la **figura 6**, respecto de los niveles de IL-8 se presentan en la **figura 7** y respecto de los niveles de IL-1 β se presentan en la **figura 8**.

Ejemplo 18

Liberación de citocinas en células NHEK inducida por *P. acnes*

El protocolo para inducir respuesta inflamatoria en líneas celulares humanas usando *P. acnes* se ha descrito en otras partes (Nakatsuji *et al.*, *J Invest Dermatol*, 2008, **128**: 2451- 2457). Usando este modelo de inhibición de la liberación de citocinas inducida por *P. acnes* en la línea celular NHEK, el presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos muestran actividades antiinflamatorias en cultivos de queratinocitos humanos cuando se inducen por *P. acnes*, en parte, inhibiendo los niveles de citocinas proinflamatorias, tales como IL-8. Brevemente, se obtuvieron queratinocitos humanos adultos primarios normales (NHEK) de donantes agrupados y se compraron a través de Cascade Biologies (Gibco; Carlsbad, California) o ScienCell Research Labs (Carlsbad, California). Los tratamientos celulares se llevaron a cabo únicamente en el segundo y el tercer pase en placas de 96 pocillos sembradas con 5-10 x 10³ células por pocillo. Las células NHEK se cultivaron en medio de crecimiento de queratinocitos (KGM; Gibco), en un ambiente aséptico, suplementado con EGF (10 ng/ml), hidrocortisona (1 μ g/ml), insulina bovina (5 μ g/ml) y extracto de glándula hipófisis humana (2 ml) a 37 °C con CO₂ al 5 %. Para evitar cualquier posible efecto inmunomodulador de estos agentes durante los tratamientos agonistas/antagonistas, las células se mantuvieron en KGM complementado sin EGF o hidrocortisona (medio empobrecido) 24 horas antes de los tratamientos. El día del tratamiento, se preincubaron las células con los compuestos de isoprenilo descritos (0,1-100 μ M; etanol al 1 % v/v) en medio empobrecido reciente en triplicados. Después de la preincubación, se trataron las células con *P. acnes* (1 x 10⁷ UFC/ml) en DMSO durante 24 horas a 37 °C. Posteriormente, se recogieron los sobrenadantes y se almacenaron a -80 °C y se sometió a las células a pruebas de viabilidad mediante el ensayo MTT (Promega; Madison, WI). Los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con el compuesto **K** usando el modelo de inflamación inducida por *P. acnes* en células NHEK se ilustran en la **figura 9**.

Ejemplo 19

Modelo de inflamación inducida por LPS-TLR4 en células HMEC-1 - Inhibición de niveles de citocinas

La activación del receptor 4 de tipo Toll (TLR4) por lipopolisacárido (LPS), una clase común de endotoxina bacteriana, induce la liberación de citocinas proinflamatorias que son necesarias para mediar respuestas inmunitarias e inflamatorias clave (revisado en Yong-Chen *et al.*, *Cytokines*, 2008, **42**: 145-151). El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos inhiben las vías de señalización inflamatorias de TLR4 dando como resultado la reducción de la liberación de citocinas proinflamatorias, por ejemplo, de IL-8. Se cultivaron células endoteliales microvasculares humanas (HMEC) en medio basal EC (EBM; Cambrex, Walkersville, MD), complementado con suero fetal bovino al 0,5 % (FBS), factor de crecimiento epidérmico (EGF) (10 ng/ml), hidrocortisona (1 μ g/ml) y 100 U/ml de penicilina/100 μ g/ml de estreptomina a 37 °C con CO₂ al 5 % (citado como medio complementado). Para evitar posibles efectos inmunomoduladores de estos agentes durante los tratamientos de agonista/antagonista, durante algunos periodos, las células se mantuvieron en EBM complementado únicamente con FBS al 0,5 % y penicilina/estreptomina sin EGF o hidrocortisona (citado como medio empobrecido). Las células se emplazaron a una concentración de 0,25 x 10⁶ células/pocillo en medio complementado en placas de 12 pocillos. Después de dejar que se adhiresen las células (6-8 horas), se cambió el medio a medio empobrecido. Después de 24 horas, se retiró el medio empobrecido y se añadió medio empobrecido reciente que contenía diversas concentraciones de AFC y de compuesto A en triplicado a los pocillos adecuados. Dos horas después, para inducir una respuesta proinflamatoria, se añadió LPS (100 μ M) en pocillos separados (por triplicado) (Bender *et al.*, *Exp Dermatol*, 2008, **17**: 752-60; y Seiffert *et al.*, *J Invest Dermatol*, 2006, **126**: 1017-27). Los cultivos celulares se examinaron respecto de su viabilidad mediante exclusión de azul de tripano y la reducción de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (ensayo MTS; Promega, Madison, WI) para determinar el porcentaje de células viables de diversas concentraciones de tratamiento de AFC y compuesto A. Después de 6 horas de incubación, se recogieron y ensayaron los sobrenadantes mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) respecto de la liberación estimulada de IL-8 usando patrones de proteínas adecuados (BD Pharmigen). Los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con AFC (panel A) y compuesto **A** (panel B) usando un modelo de inflamación inducida por LPS-TLR4 en células HMEC-1 se ilustran en la **figura 10**.

Ejemplo 20**Modelo de inflamación inducida por PGN-TLR2 en células NHEK - Inhibición de niveles de citocinas**

5 La activación del receptor 2 de tipo Toll (TLR2) por peptidoglucanos (PGN), una clase común de endotoxina bacteriana, induce la liberación de citocinas proinflamatorias que son necesarias para mediar respuestas inmunitarias e inflamatorias clave (Lin *et al.*, *Int Immunopharmacol*, 2010, **10**, 883-891). El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos inhiben las vías de señalización inflamatoria de TLR2, dando como resultado una reducción en la liberación de citocinas proinflamatorias, por ejemplo, de IL-8. Brevemente, se obtuvieron queratinocitos humanos adultos primarios normales (NHEK) de donantes agrupados y se compraron a través de Cascade Biologies (Gibco; Carlsbad, California) o ScienCell Research Labs (Carlsbad, California). Los tratamientos celulares se llevaron a cabo únicamente en el segundo y el tercer pase en placas de 96 pocillos sembradas con 5-10 x 10³ células por pocillo. Las células NHEK se cultivaron en medio de crecimiento de queratinocitos (KGM; Gibco), en un ambiente aséptico, suplementado con EGF (10 ng/ml), hidrocortisona (1 µg/ml), insulina bovina (5 µg/ml) y extracto de glándula hipófisis humana (2 ml) a 37 °C con CO₂ al 5 %. Para evitar cualquier posible efecto inmunomodulador de estos agentes durante los tratamientos agonistas/antagonistas, las células se mantuvieron en KGM complementado con EGF o hidrocortisona (medio empobrecido) 24 horas antes de los tratamientos. El día del tratamiento, se preincubaron las células con los compuestos de isoprenilo descritos (0,1-100 µM; etanol al 1 % v/v) en medio empobrecido reciente en triplicados. Después de la preincubación, las células se trataron con PGN (10 µg/ml) en DMSO durante 24 horas a 37 °C. Después, se recogieron los sobrenadantes y se almacenaron a -80 °C y se sometió a las células a pruebas de viabilidad mediante el ensayo MTT (Promega; Madison, WI). Los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con el compuesto **K** usando el modelo de inflamación inducida por PGN-TLR2 en células NHEK se ilustran en la **figura 11**.

Ejemplo 21**Modelo de inflamación inducida por receptor purinérgico de ATPyS en células HMEC-1 - Inhibición de niveles de citocinas**

30 Se ha demostrado que la exposición a bacterias, en particular en las superficies epiteliales, desencadena la liberación de moléculas nucleotídicas de señalización extracelulares, tales como ATP. Se sabe que el ATP, que sirve como molécula de señalización extracelular, activa los receptores purinérgicos P2 que se expresan en una diversidad de células implicadas en las respuestas inmunitarias e inflamatorias, incluyendo las células endoteliales macro y microvasculares (EC). Durante la patofisiología de dichos trastornos de tipo epitelial, las EC microvasculares dérmicas reclutan células inflamatorias, incluyendo leucocitos, a los sitios de exposición bacteriana, tales como sobre la piel, desencadenado, en parte, por la liberación de mediadores proinflamatorios, tales como IL-6, IL-8, Gro α y MCP-1 (Swerlick *et al.*, *J Invest Dermatol*, 1993, **100**: 111S-115S). Se ha demostrado con anterioridad que el análogo no hidrolizable del ATP, es decir, ATPyS, induce la producción de citocinas proinflamatorias en las células endoteliales microvasculares dérmicas humanas mediante la modulación de la señalización del receptor purinérgico P2 (Seiffert *et al.*, *J Invest Dermatol*, 2006, **126**: 1017-27).

El protocolo para inducir la producción de citocinas proinflamatorias en células endoteliales microvasculares humanas (HMEC) con ATPyS, como se ha descrito previamente, sirve como modelo basado en células para estudiar las actividades antiinflamatorias de los compuestos de ensayo. Usando este modelo basado en células, el presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos muestran actividad antiinflamatoria, tal como se evidencia por la inhibición de la liberación de mediadores proinflamatorios, tales como IL-8 y MCP-1, mediada por receptor purinérgico inducido por ATPyS. Brevemente, se cultivaron HMEC en medio basal EC (EBM; Cambrex, Walkersville, MD), complementado con suero fetal bovino al 0,5 % (FBS), factor de crecimiento epidérmico (EGF) (10 ng/ml), hidrocortisona (1 µg/ml) y 100 U/ml de penicilina/100 µg/ml de estreptomina a 37 °C con CO₂ al 5 % (citado como medio complementado). Para evitar posibles efectos inmunomoduladores de estos agentes durante los tratamientos de agonista/antagonista, durante algunos periodos, las células se mantuvieron en EBM complementado únicamente con FBS al 0,5 % y penicilina/estreptomina sin EGF o hidrocortisona (citado como medio empobrecido). Las células se emplacaron a una concentración de 0,25 x 10⁶ células/pocillo en medio complementado en placas de 12 pocillos. Después de dejar que se adhiran las células (6-8 horas), se cambió el medio a medio empobrecido. Después de 24 horas, se retiró el medio empobrecido y se añadió medio empobrecido reciente que contenía diversas concentraciones de compuesto **A** en triplicado a los pocillos adecuados. Dos horas después, para inducir una respuesta proinflamatoria, se añadió ATPyS (100 µM) en pocillos separados (por triplicado) (Bender *et al.*, *Exp Dermatol*, 2008, **17**: 752-60; y Seiffert *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 2006, **126**: 1017-27). Los cultivos celulares se examinaron respecto de su viabilidad mediante exclusión de azul de tripano y la reducción de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (ensayo MTS; Promega, Madison, WI) para determinar el porcentaje de células viables de diversas concentraciones de tratamiento de compuesto **A**. Después de 6 horas de incubación, los sobrenadantes se recogieron y ensayaron mediante ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) respecto de la liberación estimulada de MCP-1 e IL-8 usando patrones de proteína adecuados (BD Pharmingen). Los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con AFC (panel (i)) y compuesto **A** (panel (ii)) usando un modelo de inflamación inducida por receptor purinérgico de ATPyS en células HMEC-1 se ilustran en la **figura 12**. Los niveles de MCP-1 (pg/ml), obtenidos con AFC (panel (i)) y compuesto **A** (panel (ii)) usando

un modelo de inflamación inducida por receptor prurinérgico de ATP γ S en células HMEC-1 se ilustran en la **figura 13**. Los niveles de Gro α (pg/ml), obtenidos con AFC usando un modelo de inflamación inducida por receptor prurinérgico de ATP γ S en células HMEC-1 se ilustran en la **figura 14**.

5 Ejemplo 22

Modelo de inflamación inducida por TPA en células NHEK - Inhibición de niveles de citocinas

El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos de la presente invención muestran actividad antiinflamatoria, tal como se evidencia por la inhibición de la liberación de mediadores proinflamatorios, tales como IL-8, inducida por TPA, en una línea celular de queratinocitos humanos (NHEK), similar al efecto en el modelo de inflamación de oreja de ratón *in vivo* inducida por TPA. Las células NHEK se cultivaron en medio de crecimiento de queratinocitos (KGM; Gibco, Carlsbad, California), en un ambiente aséptico, suplementado con EGF (10 ng/ml), hidrocortisona (1 μ g/ml), insulina bovina (5 μ g/ml) y extracto de glándula hipófisis humana (2 ml) a 37 °C con CO $_2$ al 5 %. Para evitar cualquier posible efecto modulador de estos agentes durante los tratamientos agonistas/antagonistas, las células se mantuvieron en KGM complementado sin EGF o hidrocortisona (medio empobrecido). Las células se emplacaron a una concentración de 0,25 x 10 6 células/ml en placas de 12 pocillos en medio complementado. Después de dejar que se adhiriesen las células (6-8 horas), se cambió el medio a medio empobrecido. Después de 24 horas, se retiró el medio empobrecido y se añadió medio empobrecido reciente que contenía diversas concentraciones de compuesto **A** por triplicado a los pocillos adecuados. Después de 8 horas, se cambió el medio a medio sin compuesto **A**. Después de 16 horas, la viabilidad celular se determinó mediante exclusión de azul de tripano y ensayo MTS para determinar el porcentaje de viabilidad de diversas concentraciones de tratamiento de compuesto **A**. Las células se cultivaron en TPA (5 ng/ml) para inducir una respuesta proinflamatoria y la liberación de IL-8. Después de 5 horas de incubación, se recogieron los sobrenadantes y se ensayaron mediante ELISA respecto de la liberación estimulada de IL-8. Se añadieron diversas concentraciones de compuesto **A** a pocillos de cultivo tisular por triplicado 2 horas antes de la adición de TPA, así como células no expuestas a TPA. La viabilidad celular se determinó mediante exclusión de azul de tripano y ensayo MTS 16 horas después de la estimulación en un experimento duplicado donde se lavaron las células y se añadió medio reciente sin TPA o compuesto **A** al final del periodo de estimulación. Los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con el compuesto **A** usando un modelo de inflamación inducida por TPA en células NHEK se ilustran en la **figura 15**.

Ejemplo 23

Modelo de inflamación inducida por TNF α en células HUVEC - Inhibición de la liberación de citocinas inducida por TNF α

El TNF- α es una citocina pleiotrópica con funciones proinflamatorias e inmunomoduladoras. El papel patogénico del TNF- α en la inflamación está mediado por la interacción del TNF- α con los receptores de TNF que a su vez dan como resultado la inducción de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- α (en sí), IL-8 y otras. El presente ejemplo demuestra que determinados compuestos de isoprenilo descritos de la presente invención muestran actividad antiinflamatoria, tal como se evidencia por la reducción de citocinas proinflamatorias, tales como IL-8, mediada mediante la señalización mediada por el receptor de TNF en células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC). En resumen, se cultivaron células HUVEC en medio de crecimiento endotelial 2 (EGM-2; Fonza; Walkersville, MD), en un ambiente bajo en suero (FBS al 2 %), y se complementó con el kit EGM-2 Bullet (Fonza) a 37 °C con CO $_2$ al 5 %. Para evitar cualquier posible efecto modulador de estos agentes durante los tratamientos agonistas/antagonistas, las células se mantuvieron en EGM-2 complementado sin suero o factores de crecimiento (medio empobrecido). Las células se emplacaron a una concentración de 1 x 10 5 células/ml en placas de 96 pocillos en medio complementado. Después de dejar que se adhiriesen las células (6-8 horas), se cambió el medio a medio empobrecido. Veinticuatro horas después, se retiró el medio y se añadió medio empobrecido reciente que contenía diversas concentraciones de AFC, compuesto **A** y compuesto **B** por triplicado a los pocillos adecuados. Después de 30 minutos de preincubación, las células se estimularon con TNF- α humano recombinante (1 x 10 4 U/ml; Millipore, Billerica, MA) para inducir una respuesta pro-inflamatoria y la liberación de IL-8. Después de 4 horas de incubación, se recogieron los sobrenadantes y se ensayaron mediante ELISA respecto de la liberación estimulada de IL-8. La viabilidad celular se determinó mediante exclusión de azul de tripano y ensayo MTS para determinar el porcentaje de viabilidad de diversas concentraciones de tratamiento de AFC, compuesto **A** y compuesto **B**. Los niveles de IL-8 (pg/ml), obtenidos con AFC, compuesto **A** y compuesto **B** usando un modelo de inflamación inducida por TNF- α en células HUVEC se ilustran en la **figura 16**.

Ejemplo 24

Estudio de acné humano

Se lleva a cabo un estudio con doble enmascaramiento controlado por vehículo en el tratamiento del acné facial de leve a moderado durante 12 semanas para demostrar la eficacia y tolerabilidad de los compuestos de isoprenilo descritos en sujetos con acné facial de leve a moderado. Se reclutan 50 sujetos masculinos y femeninos de más de 18 años de edad con acné de leve a moderado en este estudio con doble enmascaramiento controlado por vehículo de 12

semanas para demostrar la eficacia y tolerabilidad de los compuestos de isoprenilo descritos en vehículo en sujetos con acné facial de leve a moderado caracterizado por eritema y pápulas inflamatorias. 25 sujetos usan un compuesto de ensayo en el vehículo sobre su rostro y los 25 sujetos restantes usan un control de vehículo. Los sujetos se aleatorizan entre los dos grupos, que están equilibrados respecto de la edad y la gravedad del acné. Las evaluaciones del investigador, las evaluaciones del sujeto, las fotografías y las lecturas de dermoespectrofotómetro se toman al comienzo, la semana 2, la semana 4, la semana 8 y la semana 12. Las lecturas de dermoespectrofotómetro se toman de cada eminencia malar. Los sujetos rellenan una evaluación de índice de calidad de vida de dermatología y de escala análoga visual al comienzo y en la semana 12. Se evalúa a los sujetos en los siguientes instantes: Inicio, Semana 2, Semana 4, Semana 8, Semana 12. La visita inicial se produce después de 2 semanas de lavado para asegurarse de que los sujetos no estén experimentando un brote de acné.

Equivalentes

Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar usando únicamente experimentación rutinaria, que, aunque la invención en el presente documento se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son únicamente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Debe entenderse por lo tanto que pueden efectuarse numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que pueden preverse otras disposiciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En las reivindicaciones, los artículos tales como "un", "una" y "el" o "la" pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o que sea evidente lo contrario a partir del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o son relevantes de otro modo para un producto o proceso dado a menos que se indique lo contrario o que sea evidente lo contrario a partir del contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un miembro del grupo está presente en, se emplea en, o es relevante de otro modo para un producto o proceso dado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o son de otro modo relevantes para un producto o proceso dado. Además, debe entenderse que la invención abarca todas las variaciones, combinaciones, y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas, términos descriptivos, etc., de una o más de las reivindicaciones listadas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que sea dependiente de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que sea dependiente de la misma reivindicación de base.

En los casos donde los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo de Markush, debe entenderse que también se divulga cada subgrupo de los elementos, y puede eliminarse cualquier elemento del grupo. Debe entenderse que, por lo general, cuando la invención, o los aspectos de la invención, se cita/se citan como inclusivos de elementos, características, etc., particulares, algunas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten en o consisten esencialmente en dichos elementos, características, etc. Por motivos de sencillez, esas reivindicaciones no se han expuesto específicamente *in haec verba* en el presente documento. Nótese que la expresión "que comprende" pretende ser abierta y permite la inclusión de elementos o etapas adicionales.

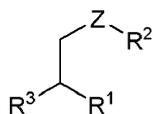
En los casos donde se proporcionan intervalos, se incluyen los extremos. Además, debe entenderse que a menos que se indique lo contrario o que de otro modo sea evidente a partir del contexto y de la comprensión de un experto habitual en la materia, los valores que se expresan como intervalos pueden adoptar cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Además, debe entenderse que cualquier realización particular de la presente invención que se encuentre en la técnica anterior puede excluirse explícitamente de una cualquiera o más de las reivindicaciones. Ya que dichas realizaciones se consideran conocidas por un experto habitual en la materia, pueden excluirse incluso si la exclusión no se expone de manera explícita en el presente documento. Cualquier realización particular de las composiciones de la invención (por ejemplo, cualquier resto de direccionamiento, cualquier enfermedad, trastorno y/o afección, cualquier método de administración, cualquier aplicación terapéutica, etc.) puede excluirse de una cualquiera o más reivindicaciones, por cualquier motivo, guarde relación o no con la existencia de técnica anterior.

Las publicaciones tratadas anteriormente y a lo largo del texto se describen únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe entenderse como una admisión de que los inventores no estén legitimados para antedatar dicha divulgación en virtud de una divulgación anterior.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

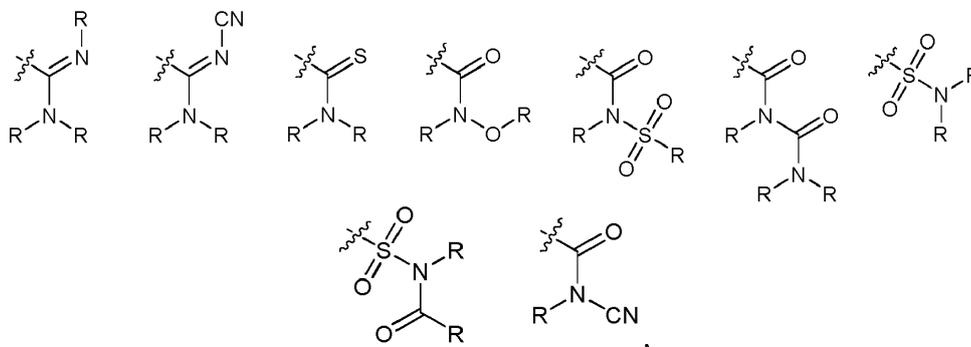


5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

10 R¹ es -C(O)X, en la que X es independientemente un grupo protector, un halógeno, R, -OR, -SR, -N(R)₂, una hidrazina sustituida o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir de 6-10 miembros, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; -NO₂; -PO₃H; -SO₃H; -CN; heteroarilo sustituido o sin sustituir; o uno de los siguientes restos:



15

en los que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo o un radical cíclico;

20 R² es un resto alifático C₁₀-C₂₅ sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar;

R³ es -NH₂, un péptido o -N(R⁴)(R⁵);

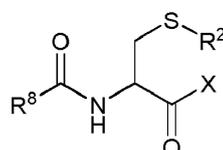
R⁴ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, un radical cíclico, arilo o heteroarilo;

25 R₅ es heteroarilo; -C(=N-R⁶)(R⁷), en el que R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alifático y -N(R)₂, y R⁷ se selecciona entre hidrógeno, alifático, arilo, ciano y -SO₂R; o C(O)LR⁶, en el que L es un enlace covalente o una cadena hidrocarburo C₂-C₆ bivalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada, en la que una o más unidades metileno de L se reemplazan independientemente por -O-, -S-, -NH-, -C(O)-, -C(=CH₂)- o cicloalquileo C₃-C₆, en la que L está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y R₈ es -R, -OR, -N(R)₂, un radical cíclico, arilo, heteroarilo, en la que cada R es

30 independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, o un radical cíclico; o un resto peptídico sustituido o sin sustituir; y
35 Z es -S-, -O-, -NH-, -Se-, -S(=O)-, -S(=N)-, -SO₂-, -Se(=O)- o -SeO₂-;

40 para su uso como un agente antibacteriano en la prevención y/o tratamiento de una afección epitelial causada o agravada por bacterias en animales.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula Ia:



Ia

en la que

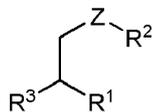
X es -OH, halógeno, metilo, -SH, -NH₂ o -N(R)₂, en la que R es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

R² es un resto alifático C₁₀-C₂₅ sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar;

R⁸ es alquilo C₁₋₃.

5

3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula **Ib**:



Ib

10 en la que

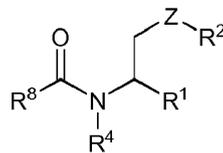
R¹ es -CO₂H -CO₂R -CONH₂, -NO₂, -PO₃H, -CN o -SO₃H, donde R es como se define en el presente documento;

R² es farnesilo, fitilo, geranilgeranilo, farnesilo sustituido, fitilo sustituido o geranilgeranilo sustituido; y

R³ es -NH₂ o un péptido.

15

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula **Ic**:

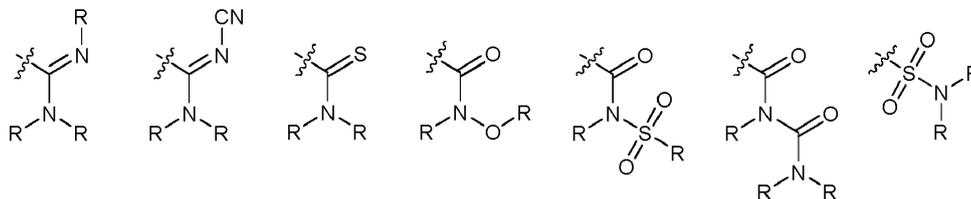


Ic

en la que R² y R⁸ son como se describen en el presente documento;

20

R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, o uno de los siguientes restos:



, en los que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo o un radical cíclico; o un resto peptídico sustituido o sin sustituir;

25

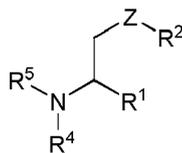
R² es un resto alifático C₁₀-C₂₅ sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar;

R₈ es -R, -OR, -N(R)₂, un radical cíclico, arilo, heteroarilo, en los que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, o un radical cíclico; o un resto peptídico sustituido o sin sustituir;

30

Z es -S-, -O-, -Se-, -SO-, -SO₂- o -NH-.

5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula **Id**:

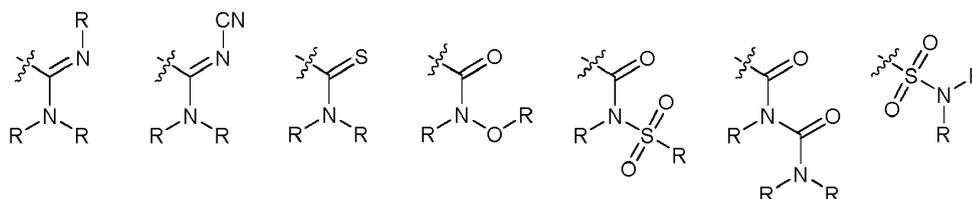


Id

35

en la que,

R¹ es heteroarilo sustituido o sin sustituir, o uno de los siguientes restos:



, en los que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo o un radical cíclico; o un resto peptídico sustituido o sin sustituir;

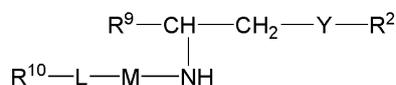
R² es un resto alifático C₁₀-C₂₅ sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar;

R⁴ es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, un radical cíclico, arilo o heteroarilo;

R⁵ es heteroarilo o -C(=NR⁶)(R⁷), donde R⁶ y R⁷ son como se describen en el presente documento; y

Z es -S-, -O-, -Se-, -SO-, -SO₂- o -NH-.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula **1e**:



1e

en la que,

R² es un resto alifático C₁₀-C₂₅ sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar;

R⁹ es -C(O)X, en la que X es independientemente R, -C(O)NHNH₂, -OR, un hidrógeno, arilo, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroarilo, hidrazina, un anillo arilo de 6-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, en la que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆ o heteroalifático C₁₋₆;

L es una cadena hidrocarburo C₂-C₆ bivalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada en la que una o más unidades metileno de L se reemplazan independientemente por -O-, -S-, -NH-, -C(O)-, -CF₂-, -C(=CH₂)-, -CH=CH- o un arileno opcionalmente sustituido, heteroarileno, cicloalquileno C₃-C₆, heterocicloalquileno C₃-C₆, o un resto heterocíclico bicíclico de 8-10 miembros,

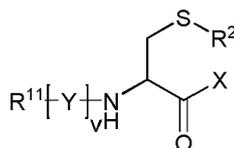
y en la que L está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, bifenilo, -bencilo, -CH₂-fenol, -CH(fenil)₂, -OH, -NH₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)NHCH₂CH₃, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₂CH₃, CH₂C(O)OCH₂fenilo, -(CH₂)₂SCH₃, -(CH₂)₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂C(O)OH, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterocíclico bicíclico de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre;

M es -C(O)-, -C(S) o -SO₂-;

R¹⁰ es hidrógeno, F, CF₃, alquilo C₁-C₄, -OH, -C(O)CH₃, -NH(OR^E), -NR^E, -NHNRE₂, -SO₂RE, -NH-fenilo, -SO₂-fenilo, -fenil-NO₂ o -OR^E, en la que cada R^E es independientemente hidrógeno, oxígeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆ o heteroalifático C₁₋₆;

Y es -O-, -N-, -S-, -Se-, -S(O)-, -S(=N)-, -SO₂-, -Se(O)- o -Se(O)₂-.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula **1f**:



1f

en la que

Y es un aminoácido natural o sintético;

v es un número entero entre 1 y 100, inclusive; y

R¹¹ es hidrógeno, un grupo protector, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, arilo o heteroarilo.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración es tópica.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración es por inhalación.

5 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración es parenteral.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la afección epitelial se selecciona entre una afección cutánea, una afección respiratoria, una afección ocular, una afección vaginal, una afección bucal, una afección del oído externo, una afección genitourinaria o una afección rectal.

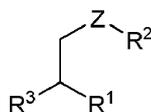
10 12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la bacteria que causa o agrava una afección epitelial se selecciona entre *Actinomyces* sp., *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp., *Enterococcus* sp., *Gardnerella* sp., *Mobiluncus* sp., *Mycobacterium* sp., *Mycoplasma* sp., *Nocardia* sp., *Propionibacterium* sp., *Staphylococcus* sp. y *Streptococcus* sp.

15 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la bacteria que causa o agrava una afección epitelial se selecciona entre *Actinobacillus* sp., *Bordatella* sp., *Branhamella (Moraxella)* sp., *Calymmatobacterium* sp., *Chlamydia* sp., *Chlamydophila* sp., *Eikenella* sp., *Enterobacter* sp., *Escherichia* sp., *Fusobacterium* sp., *Gardnerella* sp., *Granuloma* sp., *Haemophilus* sp., *Histophilus* sp., *Klebsiella* sp., *Legionella* sp., *Mannheimia* sp., *Neisseria* sp., *Ornithobacterium* sp., *Pasteurella* sp., *Pneumocystis* sp., *Prevotella* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., *Treponema* sp., *Ureaplasma* sp., *Vibrio* sp. y *Yersinia* sp..

20 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la inhibición del crecimiento bacteriano sobre una superficie en animales, o para su uso en la descolonización bacteriana sobre una superficie en animales, en el que la superficie es la piel o una membrana mucosa.

25 15. Un método que comprende las etapas de:

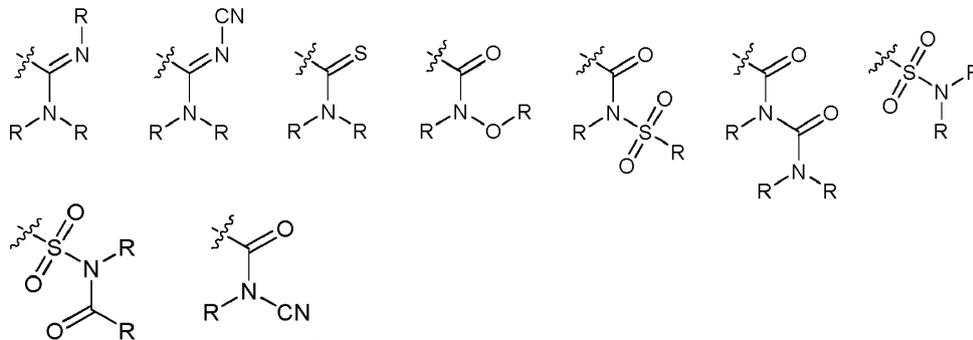
30 inhibir el crecimiento bacteriano o la descolonización bacteriana sobre una superficie de un dispositivo médico que comprende administrar a la superficie un compuesto de fórmula I:



I

35 o una composición farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

40 R^1 es -C(O)X, en la que X es independientemente un grupo protector, un halógeno, R, -OR, -SR, -N(R)₂, una hidrazina sustituida o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir de 6-10 miembros, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; -NO₂; -PO₃H; -SO₃H; -CN; heteroarilo sustituido o sin sustituir; o uno de los siguientes restos:



45 en los que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, arilo, heteroarilo, o un radical cíclico;

R^2 es un resto alifático C₁₀-C₂₅ sustituido o sin sustituir, ramificado o sin ramificar;

R^3 es -NH₂, un péptido o -N(R⁴)(R⁵);

R^4 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C₁₋₆, heteroalifático C₁₋₆, un radical cíclico, arilo o heteroarilo;

50 R^5 es heteroarilo; -C(=N-R⁶)(R⁷), en la que R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alifático, y -N(R)₂, y R⁷ se selecciona

- entre hidrógeno, alifático, arilo, ciano y $-\text{SO}_2\text{R}$ o $\text{C}(\text{O})\text{LR}^8$, en la que L es un enlace covalente o una cadena hidrocarburo $\text{C}_2\text{-C}_6$ bivalente, ramificada o no ramificada, saturada o insaturada en la que una o más unidades metileno de L se reemplazan independientemente por $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-$ o cicloalquileo $\text{C}_3\text{-C}_6$, en la que L está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, fenilo, un anillo arilo bicíclico de 8-10 miembros, un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo heteroarilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un monocíclico de 5 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo heterociclilo bicíclico de 7-10 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; y R_8 es
- 10 $-\text{R}$, $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})_2$, un radical cíclico, arilo, heteroarilo, en la que cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alifático C_{1-6} , heteroalifático C_{1-6} , arilo, heteroarilo, o un radical cíclico; o un resto peptídico sustituido o sin sustituir; y
- Z es $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{Se}-$, $-\text{S}(\text{=O})-$, $-\text{S}(\text{=N})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{Se}(\text{=O})-$ o $-\text{SeO}_2-$.

<u>Compuesto</u>	<u>CI 50 ($\mu\text{g/ml}$)</u>
BPO	1
Desoxiaciclina	3
AFC	3
Compuesto A	1
Compuesto B	1
Compuesto C	3
Compuesto D	1
Compuesto E	3
Compuesto F	3
Compuesto G	3
Compuesto H	3
Compuesto I	2
Compuesto J	3
Compuesto K	3
Compuesto L	3

Intervalo de CI50 1 es $> 100 \mu\text{g/ml}$

Intervalo de CI50 2 es $20\text{-}100 \mu\text{g/ml}$

Intervalo de CI50 3 es $< 20 \mu\text{g/ml}$

Figura 1

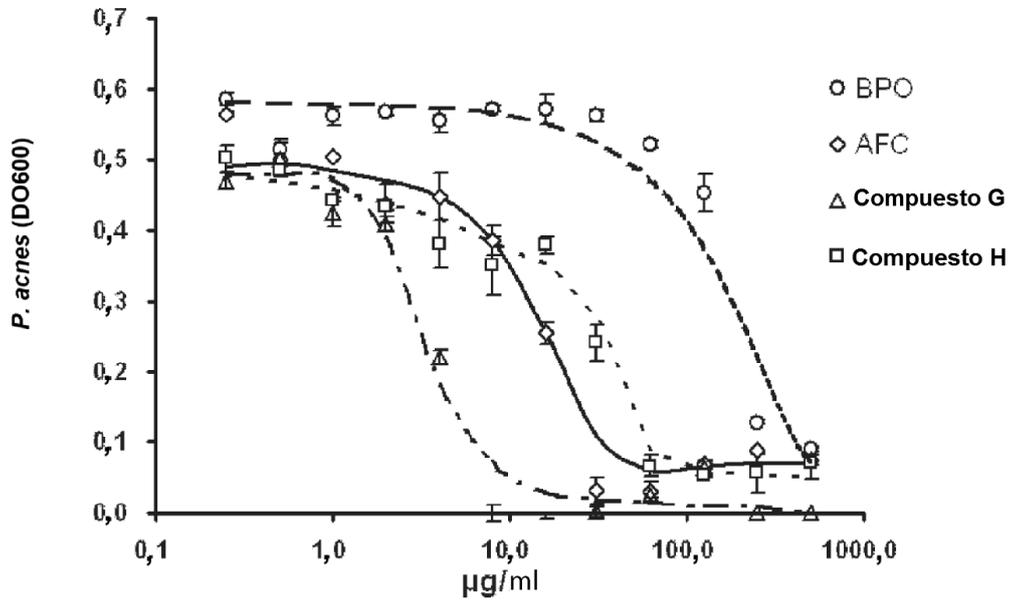
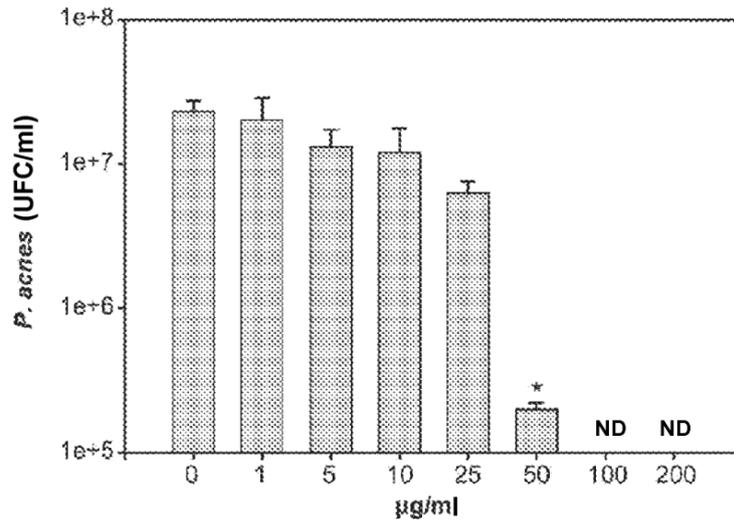


Figura 2

A



B

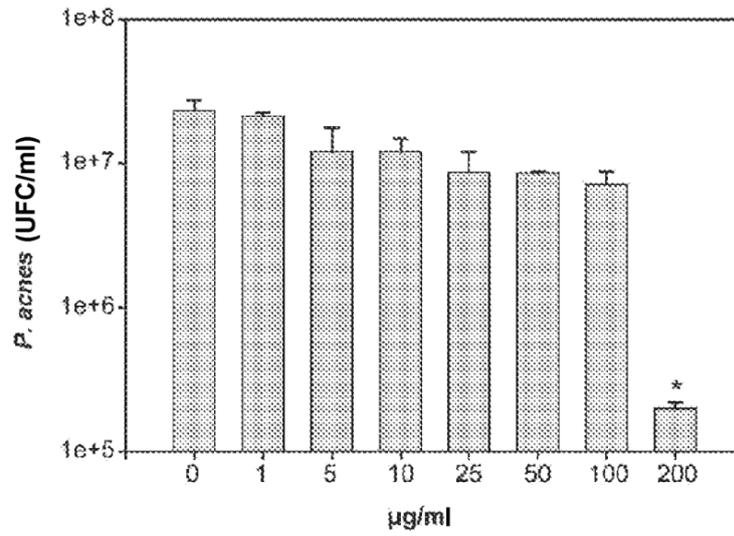


Figura 3

COMPUESTO	INTERVALO DE ACTIVIDAD
Dexametasona	1
Clobetasol	1
Ácido salicílico	2
AFC	1
Compuesto A	1
Compuesto D	1
Compuesto F	1
Compuesto G	2
Compuesto I	1
Compuesto B	2
Compuesto J	2
Compuesto K	1
Compuesto L	2

Intervalo de actividad 1 es > 40 % (activo anti-acné)

Intervalo de actividad 2 es 30-40 % (moderadamente activo anti-acné)

*La actividad es el porcentaje de inhibición en el ensayo MPO

Figura 4

COMPUESTO	INTERVALO DE ACTIVIDAD
Dexametasona	1
Clobetasol	1
Ácido salicílico	2
AFC	1
Compuesto A	1
Compuesto D	1
Compuesto F	1
Compuesto G	1
Compuesto I	2
Compuesto B	2
Compuesto J	1
Compuesto K	1
Compuesto L	1

Intervalo de actividad 1 es > 30 % (activo anti-acné)

Intervalo de actividad 2 es 20-30 % (moderadamente activo anti-acné)

*La actividad es el porcentaje de inhibición de los niveles de IL-6

Figura 5

COMPUESTO	INTERVALO DE ACTIVIDAD
Dexametasona	1
Clobetasol	1
AFC	1
Compuesto A	1
Compuesto F	1
Compuesto G	2
Compuesto B	2
Compuesto J	2
Compuesto K	1
Compuesto L	2

Intervalo de actividad 1 es > 60 % (activo anti-acné)

Intervalo de actividad 2 es 40-60 % (moderadamente activo anti-acné)

*La actividad es el porcentaje de inhibición de los niveles de TNF- α .

Figura 6

COMPUESTO	INTERVALO DE ACTIVIDAD
Dexametasona	1
Clobetasol	1
Ácido salicílico	2
AFC	1
Compuesto A	1
Compuesto D	2
Compuesto F	2
Compuesto G	2
Compuesto I	2
Compuesto B	2
Compuesto J	1
Compuesto K	1
Compuesto L	1

Intervalo de actividad 1 es > 30 % (activo anti-acné)

Intervalo de actividad 2 es 0-30 % (moderadamente activo anti-acné)

*La actividad es el porcentaje de inhibición de los niveles de IL-8.

Figura 7

COMPUESTO	INTERVALO DE ACTIVIDAD
Dexametasona	1
Clobetasol	1
Ácido salicílico	2
AFC	1
Compuesto A	1
Compuesto D	1
Compuesto F	1
Compuesto G	1
Compuesto I	2

Intervalo de actividad 1 es > 40 % (activo anti-acné)

Intervalo de actividad 2 es 0-40 % (moderadamente activo anti-acné)

*La actividad es el porcentaje de inhibición de los niveles de IL-1 β .

Figura 8

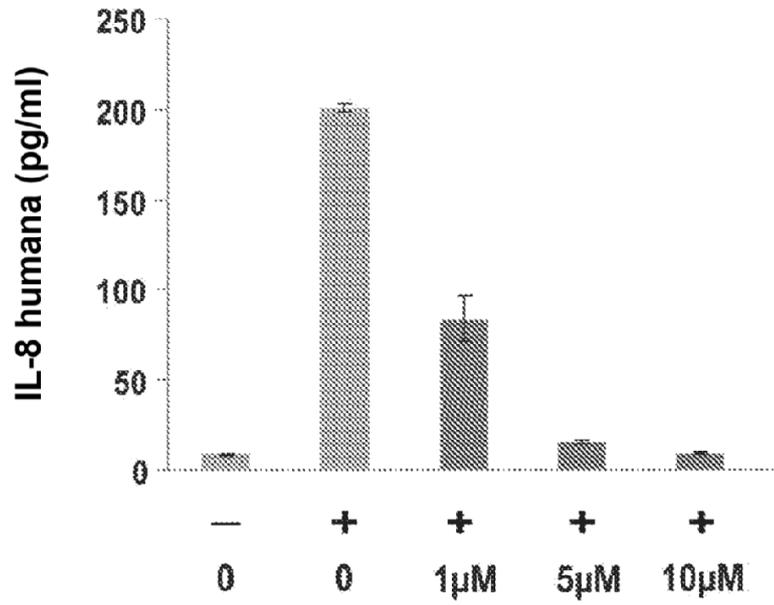


Figura 9

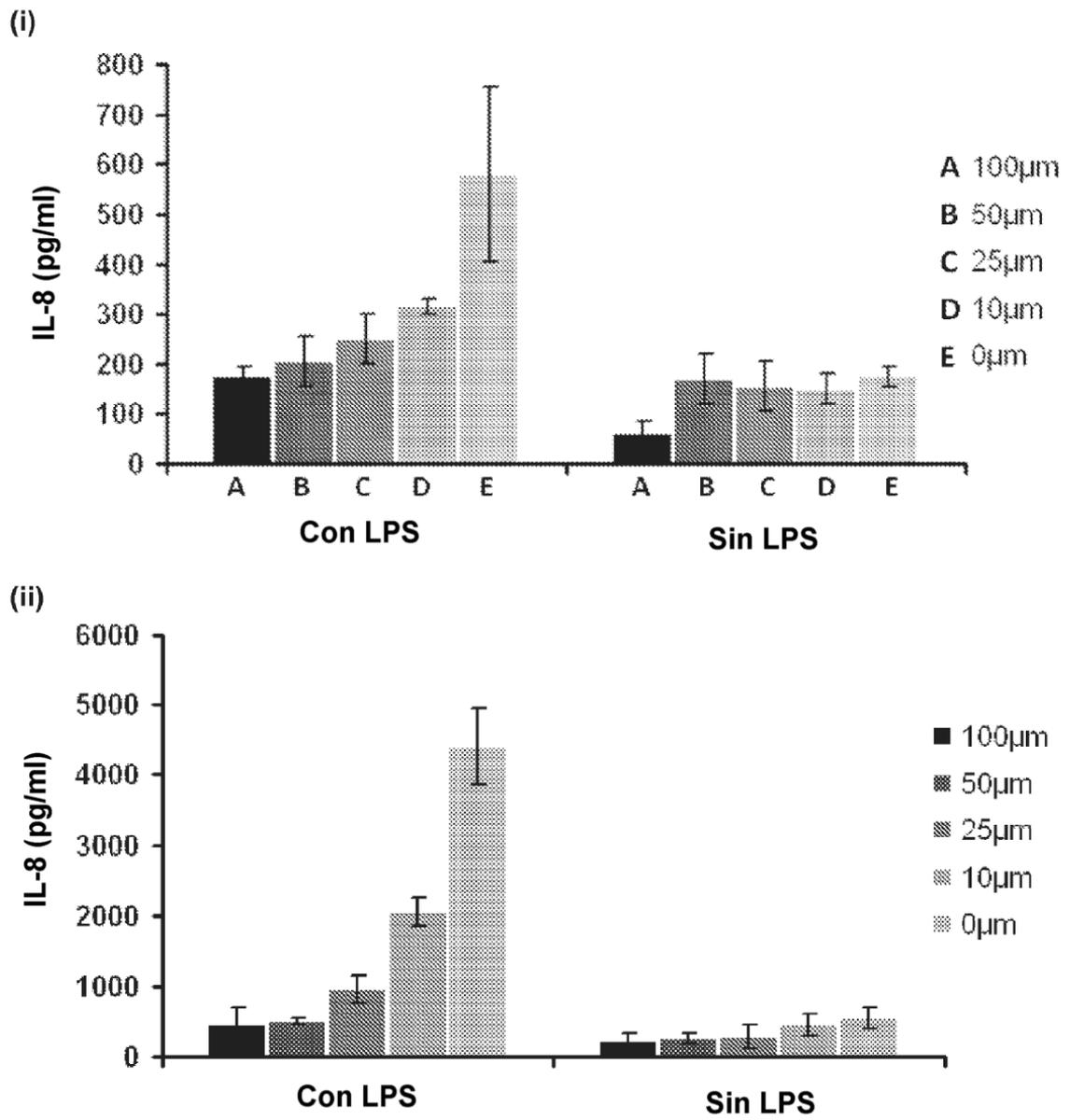


Figura 10

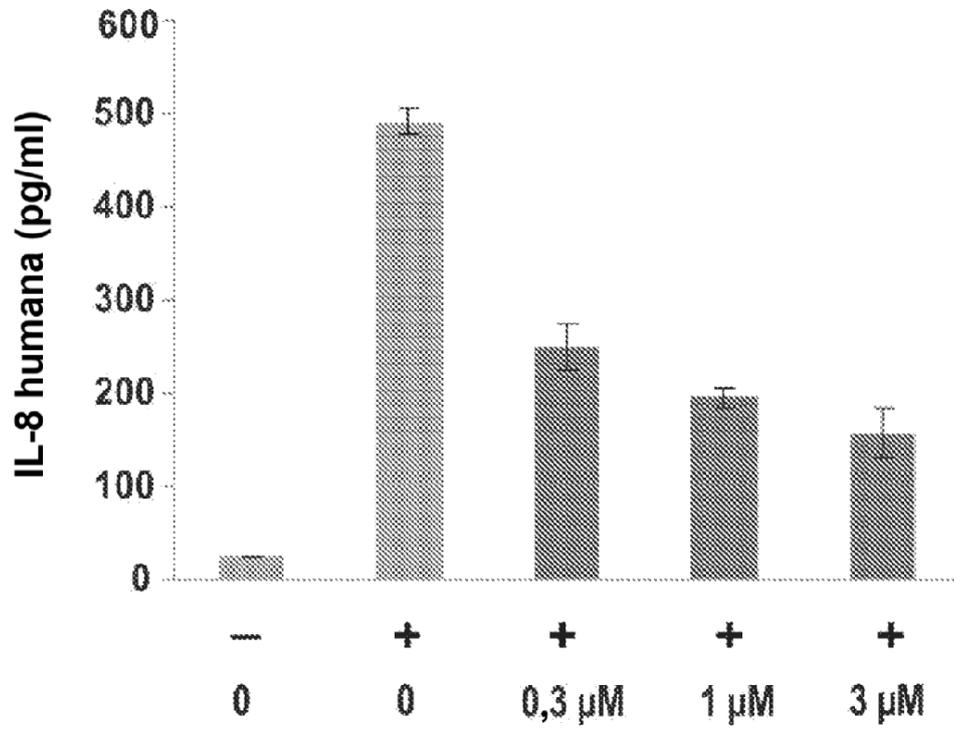


Figura 11

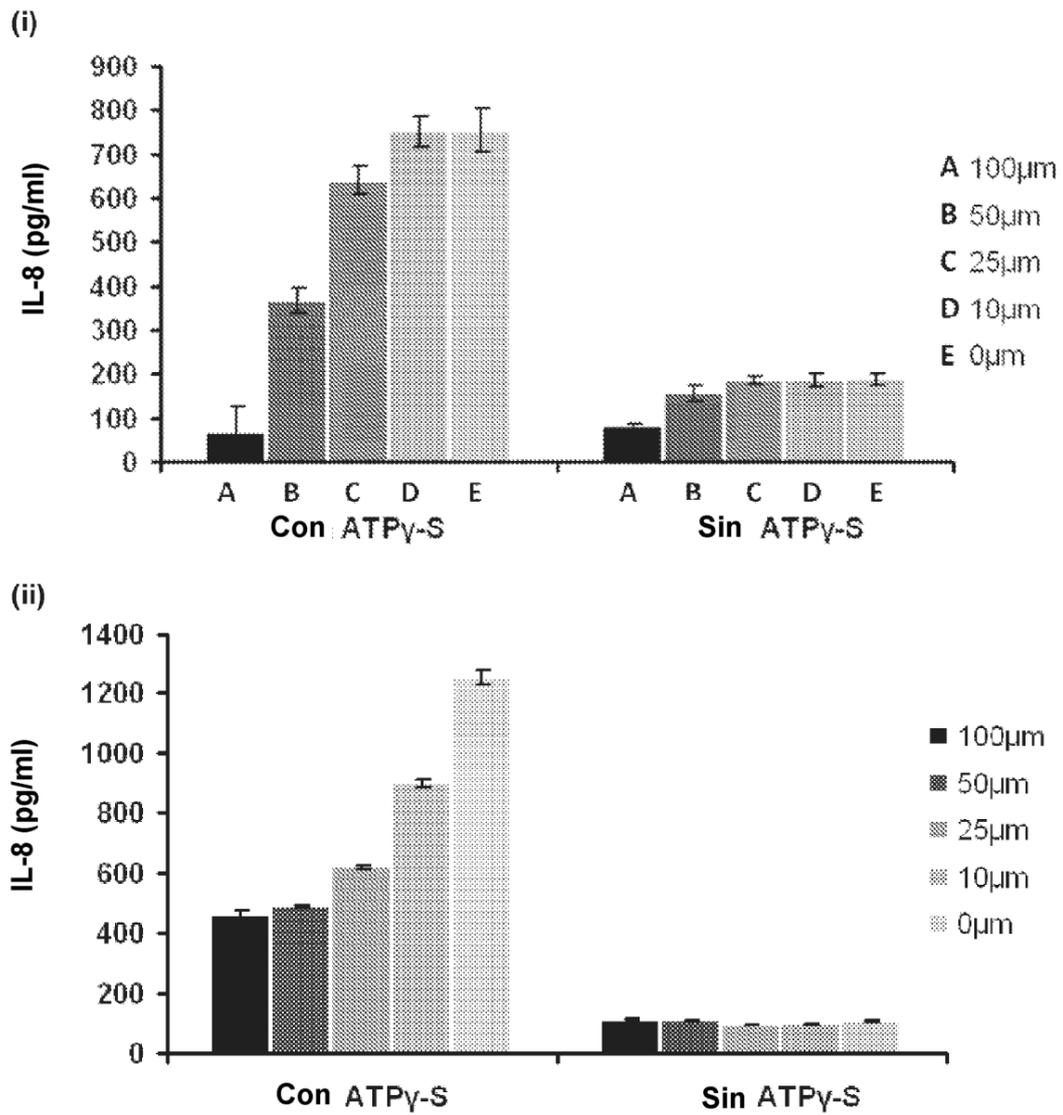


Figura 12

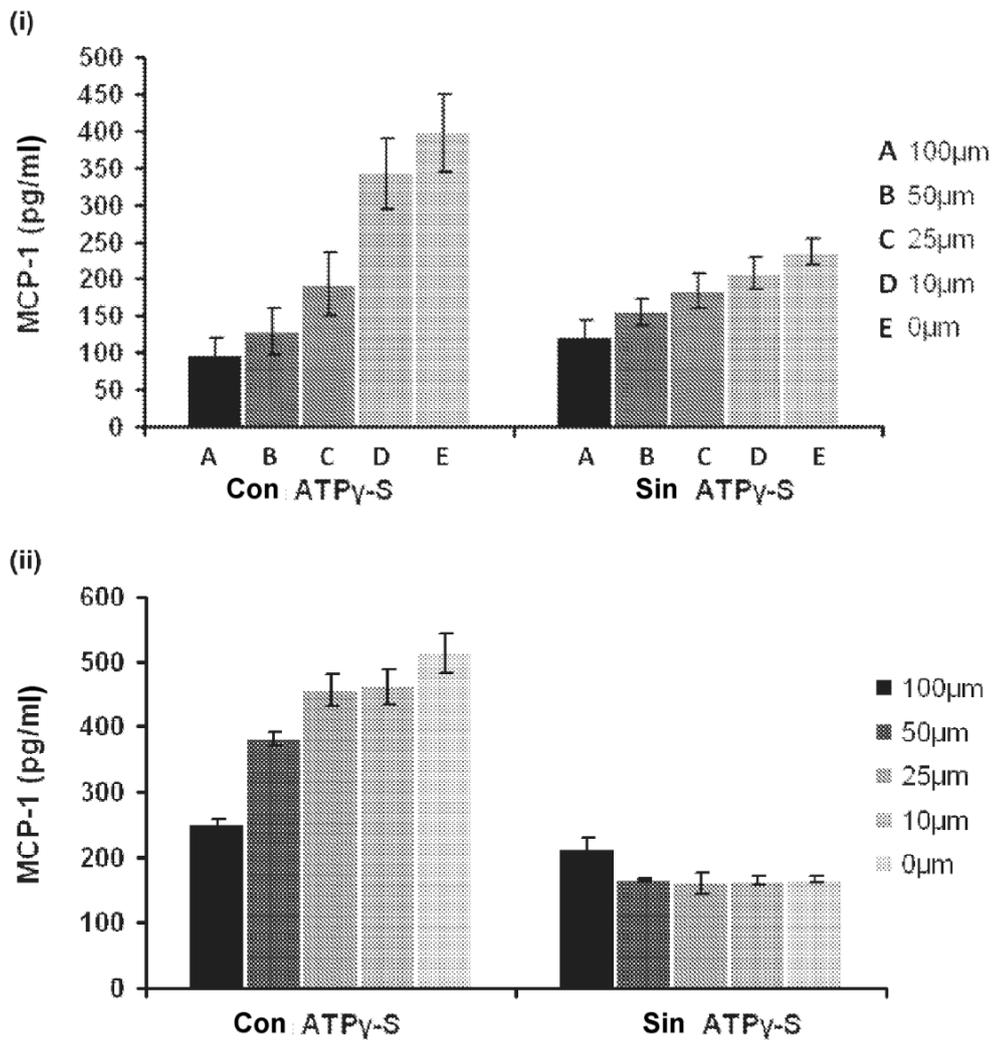


Figura 13

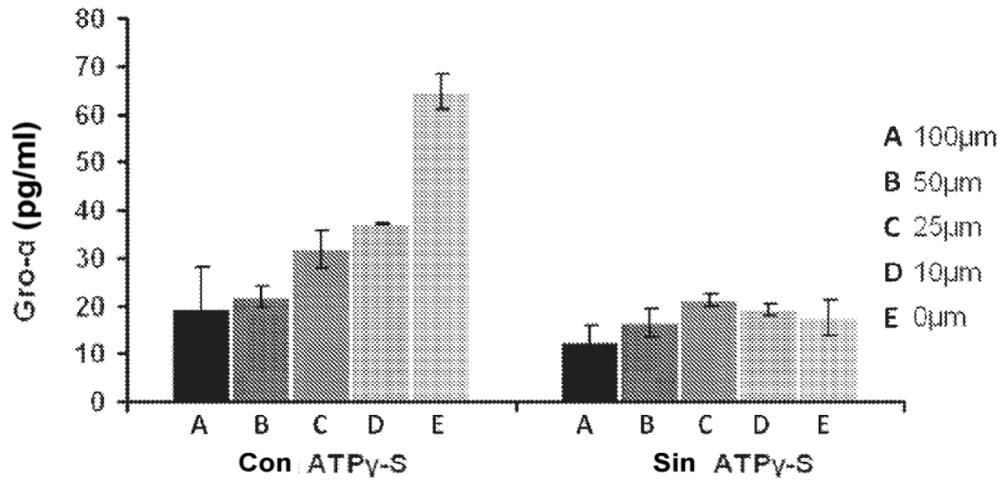


Figura 14

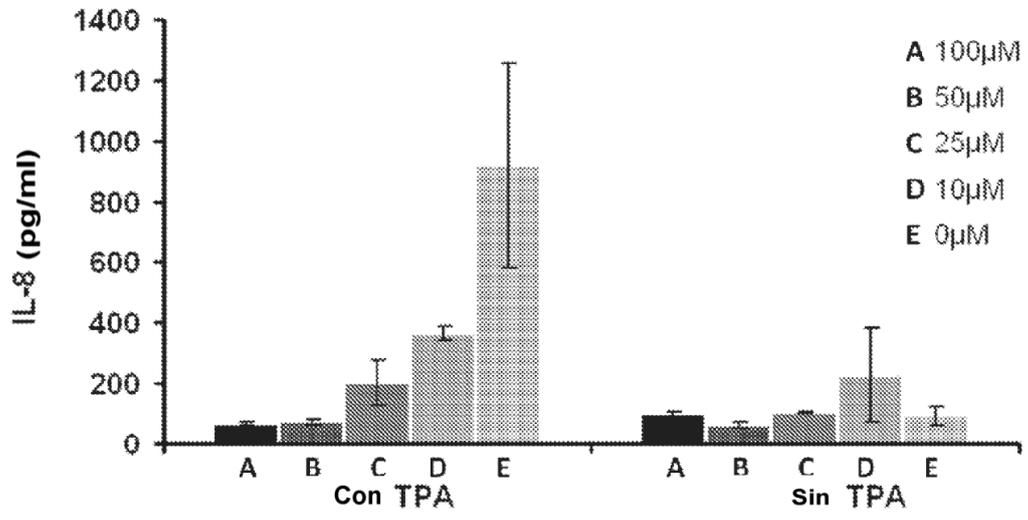


Figura 15

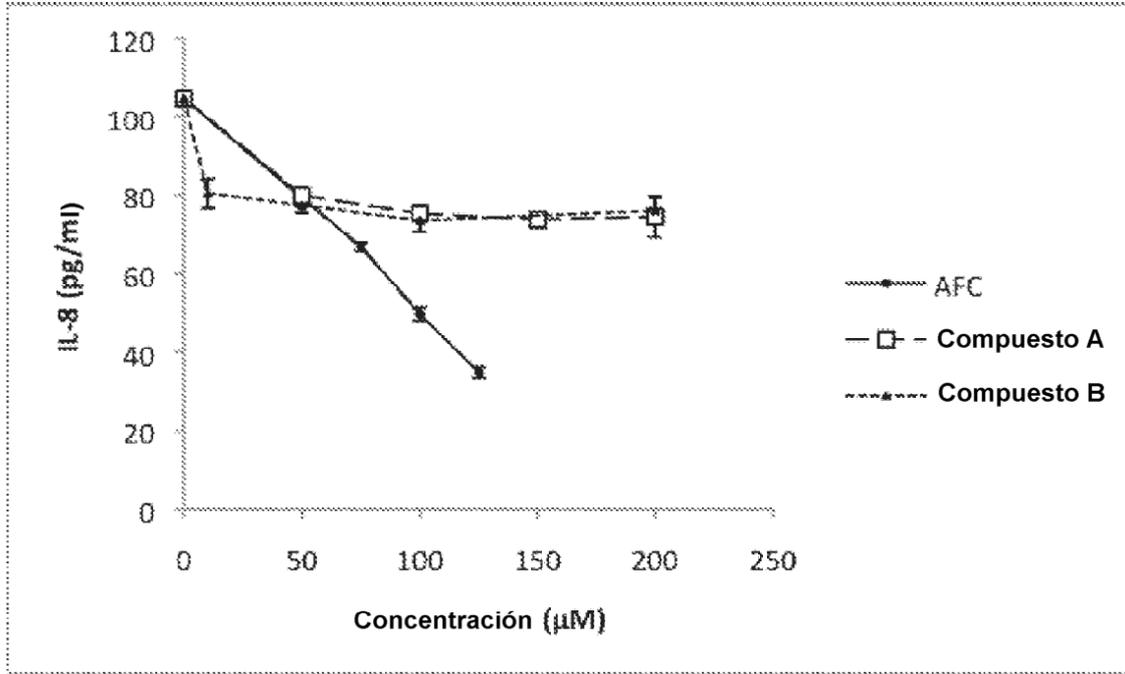


Figura 16