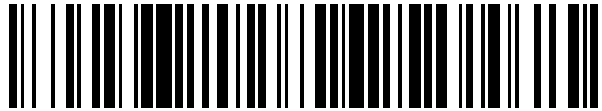


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 474**

51 Int. Cl.:

A61K 47/64	(2007.01)
C07K 5/06	(2006.01)
C07D 339/04	(2006.01)
C07F 9/6553	(2006.01)
C07K 5/062	(2006.01)
C07K 5/065	(2006.01)
C07K 5/072	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2011 PCT/US2011/060259**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12067947**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2011 E 11793558 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2640423**

54 Título: **Compuestos lipoílicos y su uso para el tratamiento de la lesión isquémica**

30 Prioridad:

22.04.2011 US 201161478310 P
24.06.2011 US 201161500974 P
18.11.2010 US 415240 P
18.11.2010 US 415241 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2017

73 Titular/es:

ISCHEMIX LLC (100.0%)
63 Great Road
Maynard, MA 01754, US

72 Inventor/es:

BAGUISI, ALEXANDER, B.;
BEEUWKES, REINIER;
CASALE, RALPH;
KATES, STEVEN, A. y
LADER, ALAN, S.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 640 474 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

Compuestos lipófilicos y su uso para el tratamiento de la lesión isquémica

5 Antecedentes de la invención

La enfermedad coronaria es una de las principales causas de muerte y lesiones en todo el mundo. Después de un infarto agudo de miocardio (IM), el restablecimiento temprano del flujo sanguíneo es la estrategia más eficaz para reducir el tamaño del IM. Paradójicamente, el restablecimiento del flujo sanguíneo a la zona del corazón que se ve afectada por el flujo disminuido puede, en sí misma, ser perjudicial. Esto se denomina lesión por reperfusión y puede, según algunas estimaciones, ser responsable de hasta el 50 % del tamaño final del IM (Yellon D. M., Hausenloy D. J., "Myocardial reperfusion injury". *New England Journal of Medicine* 2007, 357:1121). El tamaño final del IM determina en última instancia cómo el corazón puede funcionar después de un ataque al corazón.

La lesión por isquemia-reperfusión miocárdica se define como la lesión miocárdica causada por la lesión isquémica combinada con la lesión causada por el restablecimiento del flujo sanguíneo coronario después de un episodio isquémico. La lesión por isquemia-reperfusión es mediada por una afluencia de iones de calcio y el agotamiento del oxígeno durante un evento isquémico, seguido de la reoxigenación y generación de especies reactivas de oxígeno durante la reperfusión (Piper, H. M., Abdallah, C., Schafer, C., "The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection". *Annals of Thoracic Surgery* 2003, 75:644; Yellon, D. M., Hausenloy, D. J., "Myocardial reperfusion injury". *New England Journal of Medicine* 2007, 357:1121). Se postula que la afluencia de calcio y el aumento de los radicales libres desencadena la muerte celular o la muerte celular programada (Chen, X., Zhang, X., Hubo, H., *et al.*, "Ca²⁺ influx-induced sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ overload causes mitochondrial-dependent cell death in ventricular myocytes". *Circ Res* 2005, 97:1009; Lopes-Neblina, F., Toledo, A. H., Toledu-Pereyra, L. H. "Molecular biology of apoptosis in ischemia and reperfusion". *J Invest Surg* 2005, 18:335). Sin embargo, el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio con antagonistas que bloquean la afluencia de calcio o con eliminadores de las especies reactivas de oxígeno ha dado resultados clínicos decepcionantes (Yellon, D. M., Hausenloy, D. J., "Myocardial reperfusion injury". *New England Journal of Medicine* 2007, 357:1121).

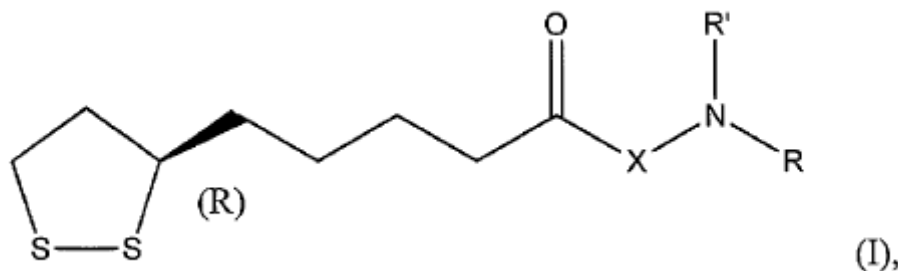
Otra estrategia de reducción de la lesión por isquemia-reperfusión se denomina preconditionamiento isquémico. Los episodios repetidos breves de isquemia seguidos de reperfusión condicionarán el miocardio para soportar un episodio prolongado de isquemia (Otani, H., "Ischemic preconditioning: From molecule mechanisms to therapeutic opportunities". *Antioxidants & Redox Signaling*, 2008,10:207). Sin embargo, la oclusión intencionada de la arteria coronaria de un paciente se asocia con riesgos indebidos y, por tanto, no deseados.

Por lo tanto, hay una necesidad significativa de terapias nuevas y más eficaces, y de agentes terapéuticos para el tratamiento de las lesiones por isquemia e isquemia-reperfusión resultantes de enfermedades cardiovasculares y otras afecciones.

40 Sumario de la invención

La invención descrita en el presente documento se refiere a una necesidad de tratar la isquemia, la lesión isquémica y la lesión por isquemia-reperfusión, incluyendo la isquemia miocárdica. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden los compuestos desvelados, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al uso de los compuestos desvelados, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para tratar la isquemia, la lesión isquémica, la lesión por isquemia-reperfusión, y afecciones relacionadas.

Los compuestos de la presente invención están representados por la Fórmula estructural (I):



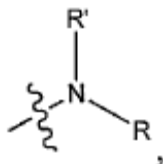
50 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que el exceso diastereomérico del compuesto o de su sal farmacéuticamente aceptable es de al menos el 90 %, en la que:

55 R es alquilo (C₁-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈), y está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en la que el arilo del arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido además con uno o

más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃).

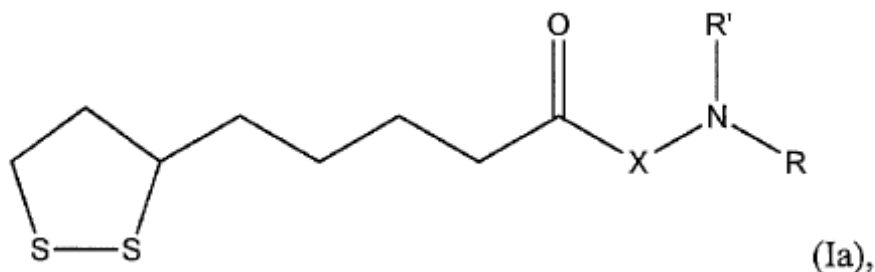
R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₈), en el que el alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH; y

X está ausente o es ácido aspártico, tirosina, ácido glutámico o alanina, y es un aminoácido, estando el aminoácido orientado para formar un enlace de amida con



siempre que el compuesto de Fórmula estructural (I) no sea *N*-(*R*)-lipoil-glutamilalanina, ácido *N*-(*R*)-lipoil-aminoetilfosfónico o ácido (*R*)-5-(5-(1,2-ditioalan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento de la lesión isquémica o la lesión por isquemia-reperusión en un sujeto que lo necesita, en el que el compuesto es como se define en la reivindicación 11. En una realización, el compuesto está representado por la Fórmula estructural (Ia):

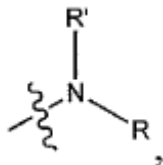


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R es alquilo (C₁-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈), y está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en la que el arilo del arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃);

R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₈), en el que el alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH; y

X es un aminoácido, estando el aminoácido orientado para formar un enlace de amida con



siempre que el compuesto de Fórmula estructural (Ia) no sea *N*-lipoil-glutamilalanina, *N*-lipoil-aspartilglicina o *N*-lipoil-glutamilglicina.

También se desvela un método de inhibición de la muerte celular en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula estructural (I) y/o (Ia), o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un método de inhibición de la muerte celular en una célula, un tejido o un órgano, en el que la célula, el tejido o el órgano ha experimentado una isquemia u otra afección o trastorno que produce muerte celular excesiva o no deseada, que comprende administrar a la célula, al tejido o al órgano una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula estructural (I) y/o (Ia), o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se incluye en la presente divulgación el uso de un compuesto representado por la Fórmula estructural (I) y/o (Ia), o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de la lesión isquémica o la lesión por isquemia-reperusión en un sujeto.

También se desvela el uso de un compuesto representado por la Fórmula estructural (I) y/o (Ia), o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la muerte celular en un sujeto.

5 La presente invención también incluye el uso de un compuesto según lo definido en la reivindicación 12, para la fabricación de un medicamento para tratar la lesión isquémica o la lesión por isquemia-reperusión en un sujeto.

También se desvela el uso de un compuesto representado por la Fórmula estructural (I) y/o (Ia), o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibir la muerte celular en un sujeto.

10 Los compuestos (también denominados en el presente documento "los compuestos desvelados"), las composiciones y los usos de la presente invención son eficaces para tratar el daño tisular resultante de la isquemia y de las lesiones isquémicas, incluyendo las lesiones por isquemia-reperusión.

15 Descripción detallada de la invención

Definiciones

20 Los compuestos desvelados pueden existir en diversas formas estereoisoméricas a menos que se especifique lo contrario. Los "estereoisómeros" son compuestos que solo difieren en su disposición espacial. Los "enantiómeros" son pares de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí, más comúnmente porque contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa como un centro quiral.

25 Los "diastereómeros" son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, más comúnmente, porque contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

30 "Racemato" o "mezcla racémica", como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla que contiene cantidades equimolares de dos enantiómeros de un compuesto. Dichas mezclas no muestran actividad óptica (es decir, no giran un plano de luz polarizada).

El porcentaje de exceso enantiomérico (ee) se define como la diferencia absoluta entre la fracción molar de cada enantiómero multiplicada por 100 %, y se puede representar por la siguiente ecuación:

$$ee = \left| \frac{R-S}{R+S} \right| \times 100\%,$$

35 en la que R y S representan las fracciones respectivas de cada enantiómero en una mezcla, de modo que R + S = 1. Cuando se nombra o se representa por la estructura un solo enantiómero, el enantiómero representado o denominado está presente en un ee de al menos o aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 99,9 %.

40 El porcentaje de exceso diastereomérico (de) se define como la diferencia absoluta entre la fracción molar de cada diastereómero multiplicada por 100 %, y se puede representar por la siguiente ecuación:

$$de = \left| \frac{D1-(D2+D3+D4\dots)}{D1+(D2+D3+D4\dots)} \right| \times 100\%,$$

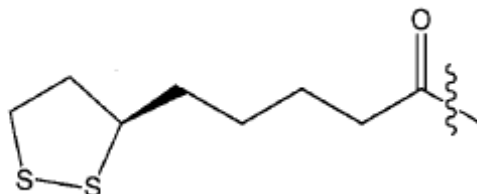
45 donde D1 y (D2 + D3 + D4...) representan las respectivas fracciones de cada diastereómero en una mezcla, de modo que D1 + (D2 + D3 + D4...) = 1. Cuando se nombra o se representa por la estructura un solo diastereómero, el diastereómero representado o nombrado está presente en un "de" de al menos o aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 99,9 %.

50 Cuando un compuesto desvelado se nombra o se representa por la estructura sin indicar la estereoquímica, y el compuesto tiene un centro quiral, debe entenderse que el nombre o la estructura abarca un enantiómero del compuesto esencialmente separado del isómero óptico correspondiente, una mezcla racémica del compuesto y mezclas enriquecidas en un enantiómero con respecto a su isómero óptico correspondiente.

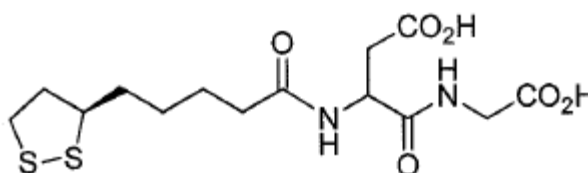
55 Cuando un compuesto desvelado se nombra o se representa por la estructura sin indicar la estereoquímica, y tiene dos o más centros quirales, se ha de entender que el nombre o la estructura abarca un diastereómero esencialmente separado de otros diastereómeros, un par de diastereómeros esencialmente separados de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de

diastereómeros en los que un diastereómero está enriquecido con respecto al/a los otro/s diastereómero/s y mezclas de pares diastereoméricos en los que un par diastereomérico está enriquecido con respecto al otro par o pares diastereoméricos.

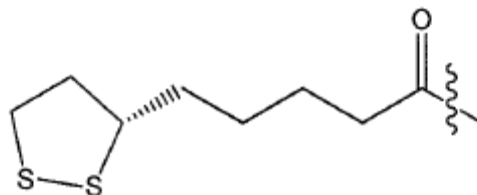
- 5 "(*R*)-Lipoílo" se refiere a un compuesto que contiene una fracción lipoílica, en el que el estereocentro de la fracción lipoílica está en la configuración (*R*). A continuación, se representa una fracción de (*R*)-lipoílica.



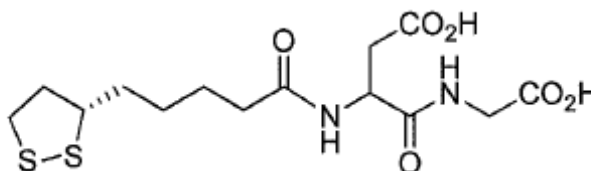
A continuación, se muestra un ejemplo de un compuesto (*R*)-lipoílica:



- 10 "(*S*)-Lipoílo" se refiere a un compuesto que contiene una fracción lipoílica, en el que el estereocentro de la fracción lipoílica está en la configuración (*S*). A continuación, se representa una fracción (*S*)-lipoílica.



A continuación, se muestra un ejemplo de un compuesto (*S*)-lipoílica:



- 15 "Alquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente alifático saturado, ramificado o de cadena lineal que tiene el número especificado de átomos de carbono. Así pues, "alquilo (C₁-C₆)" significa un radical que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. "Alquilo (C₁-C₆)" incluye metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, *sec*-butilo, pentilo y hexilo. Por lo general, el alquilo tiene de 1 a 20, de 1 a 15, de 1 a 10, de 1 a 5 o de 1 a 3 átomos de carbono.

- 20 Uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo pueden reemplazarse con un grupo sustituyente. Los grupos sustituyentes adecuados incluyen hidroxilo, tio, halo, haloalquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃). Los grupos sustituyentes alquilo preferidos incluyen hidroxilo y halo. Un alquilo también se puede sustituir con uno o más sustituyentes ácidos seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH.

El término "alcoxi" significa -O-alquilo, donde alquilo es como se ha definido anteriormente.

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

- 30 El término "arilo" significa un anillo carbocíclico aromático. "Arilo (C₆-C₁₄)" incluye fenilo, naftilo, indenilo y antraceno. Por lo general, el arilo tiene de 6 a 20, de 6 a 14, de 6 a 10, de 6 a 9 o 6 átomos de carbono.

- 35 Como se usa en el presente documento, "esencialmente separado" o "esencialmente puro" significa que el "ee" o el "de" de los compuestos representados o nombrados es al menos del aproximadamente 50 %. Por ejemplo, "esencialmente separado" o "esencialmente puro" puede significar que el "ee" o "de" del enantiómero representado o nombrado es al menos aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 % o aproximadamente el 95 %.

aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 99 % o aproximadamente el 99,9 %. En un ejemplo, esencialmente separado o esencialmente puro significa que el "ee" o "de" del compuesto representado o nombrado es al menos o aproximadamente del 75 %. En un ejemplo específico, esencialmente separado significa que el "ee" o el "de" de los compuestos representados o nombrados es al menos o aproximadamente del 90 %. En un ejemplo más específico, esencialmente separado significa que el "ee" o el "de" del compuesto representado o nombrado es al menos o aproximadamente del 95 %. En un ejemplo específico más, esencialmente separado significa que el "ee" o "de" del compuesto representado o nombrado es al menos o aproximadamente del 99 %. En otro ejemplo específico, esencialmente separado significa que el "ee" o el "de" de los compuestos representados o nombrados es al menos o aproximadamente del 99.9 %.

Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" significa una molécula que contiene un grupo amina, un grupo de ácido carboxílico y una cadena lateral que varía entre diferentes aminoácidos e incluye tanto aminoácidos de origen natural como aminoácidos no naturales. En una realización, se usa "aminoácido" para referirse a aminoácidos naturales.

Como se usa en el presente documento, la expresión "aminoácido natural" significa un compuesto representado por la fórmula $\text{NH}_2\text{-CHR-COOH}$, en la que R es la cadena lateral de un aminoácido natural, tal como un aminoácido enumerado o nombrado en la siguiente tabla. La expresión "aminoácido natural" incluye la configuración tanto D como L. Cuando un aminoácido se nombra o se representa mediante la estructura sin indicar la estereoquímica, y tiene al menos un centro quiral, debe entenderse que el nombre o la estructura abarca un solo enantiómero o diastereómero esencialmente separado del otro enantiómero o diastereómero, en el que el enantiómero o diastereómero está enriquecido con respecto al otro enantiómero o diastereómero/s, una mezcla racémica o diastereomérica del enantiómero o diastereómero/s y mezclas enriquecidas en un enantiómero o diastereómero en relación con su isómero óptico correspondiente u otro/s diastereómero/s.

Tabla de aminoácidos naturales comunes

	Aminoácido	Código de tres letras	Código de una letra
No polar; neutro a pH 7,4	alanina	Ala	A
	isoleucina	Ile	I
	leucina	Leu	L
	metionina	Met	M
	fenilalanina	Phe	F
	prolina	Pro	P
	triptófano	Trp	W
	valina	Val	V
Polar, sin carga a pH 7,0	asparagina	Asn	N
	cisteína	Cys	C
	glicina	Gly	G
	glutamina	Gln	Q
	serina	Ser	S
	treonina	Thr	T
	tirosina	Tyr	Y
Polar; cargado a pH 7	ácido glutámico	Glu	E
	arginina	Arg	R
	ácido aspártico	Asp	D
	histidina	His	H
	lisina	Lys	K

"Aminoácido no natural" significa un aminoácido para el que no hay codón de ácido nucleico. Los ejemplos de aminoácidos no naturales incluyen α -aminoácidos naturales con cadenas laterales no naturales (por ejemplo, entradas 6 y 7 de la Tabla 2); β -aminoácidos (por ejemplo, β -alanina); γ -aminoácidos (por ejemplo, ácido γ -aminobutírico).

Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para conseguir un efecto terapéutico o profiláctico deseado en un sujeto que lo necesite en las condiciones de administración tales como, por ejemplo, una cantidad suficiente para inhibir (por ejemplo, prevenir, retrasar) la isquemia y la lesión por isquemia-reperusión en un sujeto (por ejemplo, inhibiendo la muerte celular de una o más células afectadas en el sujeto). La

efectividad de una terapia se puede determinar mediante métodos adecuados conocidos por los expertos en la materia. Una cantidad eficaz incluye cualquier cantidad de un compuesto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula estructural (I) y/o (Ia)) que evita la aparición, alivia los síntomas o detiene la progresión de un trastorno o de una enfermedad que se esté tratando (por ejemplo, isquemia o lesión por isquemia-reperusión) en un sujeto.

5 El término "tratar" se define como la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto (por ejemplo, de Fórmula estructural (I) y/o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) que sea suficiente para prevenir la aparición, aliviar los síntomas o detener la progresión de un trastorno o de una enfermedad que se esté tratando.

10 El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Compuestos de la invención

15 La presente invención se refiere, en una realización, a un compuesto representado por la Fórmula estructural (I) y/o (Ia).

20 R es alquilo (C₁-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈), y está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en la que el arilo del arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃).

25 En una realización, R es alquilo (C₁-C₁₈). En otra realización, R es alquilo (C₁-C₃). En una realización adicional, R es alquilo (C₃). En una realización adicional, R es alquilo (C₂). Como alternativa, R es alquilo (C₁).

En otra realización, R es arilo (C₆-C₁₈). En una realización adicional, R es arilo (C₆).

30 En otra realización, R es aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈). En una realización adicional, R es aril (C₆)-alquilo (C₁-C₃). Como alternativa, R es aril (C₆)-alquilo (C₁-C₂).

En otra realización, R es aril (C₆)-alquilo (C₂). En una realización adicional, R es aril (C₆)-alquilo (C₁).

35 El al menos un sustituyente ácido se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH. En una realización, el al menos un sustituyente ácido se selecciona del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂.

40 R está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH. En una realización, R está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes ácidos. En una realización adicional, R está sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos.

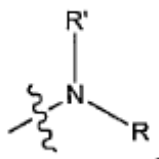
45 Arilo está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃). En una realización, arilo está además sustituido con uno, dos o tres sustituyentes. En otra realización, arilo está sustituido con un sustituyente. Como alternativa, arilo no está sustituido. En una realización adicional, el arilo está además sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo y halo.

50 R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₈), en el que el alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes ácidos seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH. En una realización, R' es hidrógeno.

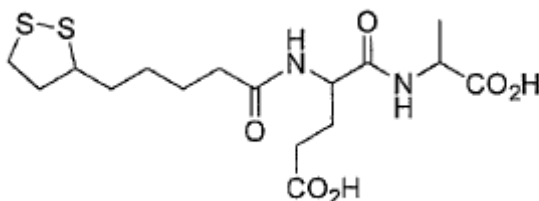
55 En una realización, R' es alquilo (C₁-C₁₈). En otra realización, R' es alquilo (C₁-C₄). En una realización adicional, R' es alquilo (C₃). En una realización adicional, R' es alquilo (C₂). Como alternativa, R' es alquilo (C₁).

R' está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH. En una realización, R' está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes ácidos. En otra realización, R' está sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos. En una realización adicional, R' está sustituido con un sustituyente ácido. Como alternativa, R' no está sustituido.

60 En los compuestos definidos en la reivindicación 1, X está ausente o es un aminoácido, siendo el aminoácido ácido aspártico, tirosina, ácido glutámico o alanina, y estando orientado para formar un enlace de amida con:



Por ejemplo, la fracción en *N*-lipoil-glutamilalanina está orientada como se muestra en la siguiente Fórmula estructural:



5 En una realización, X está ausente. Como alternativa, X es ácido aspártico, tirosina, ácido glutámico o alanina.

Los compuestos de Fórmulas estructurales (I) y/o (Ia) no son *N*-(*R*)-lipoil-glutamilalanina, *N*-lipoil-aspartilglicina, *N*-lipoil-glutamilglicina, ácido *N*-(*R*)-lipoil-aminoetilfosfónico o ácido (*R*)-5-(5-(1,2-ditioan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico.

10 Los compuestos de Fórmulas estructurales (I) y/o (Ia) no son *N*-lipoil-glutamilalanina, *N*-lipoil-aspartilglicina, *N*-lipoil-glutamilglicina, *N*-lipoil-glutamina, *N*-lipoil-glicina o ácido 5-(5-(1,2-ditioan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico.

15 Además, en realizaciones específicas, el compuesto de Fórmulas estructurales (I) y/o (Ia) no es *N*-lipoil-aspartilalanina.

En una 1ª realización específica, el compuesto está representado por la Fórmula estructural (I) y/o (Ia), en el que los valores y valores alternativos para las variables son como se han descrito anteriormente.

20 En un primer aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, el estereoisómero (*R*)-lipoílico de un compuesto representado por las Fórmulas estructurales (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene un exceso diastereomérico de al menos el 90 %. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica.

25 En un segundo aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, R' es H. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica o en el primer aspecto de la misma.

30 En un tercer aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, R' es H y X es un aminoácido natural. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica o en el primer o segundo aspecto de la misma.

35 En un cuarto aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, R y R' son cada uno alquilo (C₁-C₃) sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos seleccionados cada uno independientemente de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica, o del primer al tercer aspecto de la misma.

40 En un quinto aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, R' es H y X está ausente. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica o en del primer al cuarto aspecto de la misma.

45 En un sexto aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, R es alquilo (C₁-C₃) sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos seleccionados cada uno independientemente de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica, o del primer al quinto aspecto de la misma.

50 En un séptimo aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, R es aril (C₆)-alquilo (C₁-C₃) sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos seleccionados cada uno independientemente de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen

anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica, o del primer al sexto aspecto de la misma.

5 En un octavo aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, R es alquilo (C₂) sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos seleccionados cada uno independientemente de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica, o del primer al séptimo aspecto de la misma.

10 En un noveno aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, R es arilo (C₆) sustituido con un sustituyente ácido seleccionado de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se describen anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia), o en la 1ª realización específica, o del primer al octavo aspecto de la misma.

15 En un décimo aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, el compuesto representado por las Fórmulas estructurales (I) y/o (Ia) no es *N*-lipoil-glutamilalanina, *N*-lipoil-aspartilglicina, *N*-lipoil-glutamilglicina ni ácido 5-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica, o del primer al noveno aspecto de la misma.

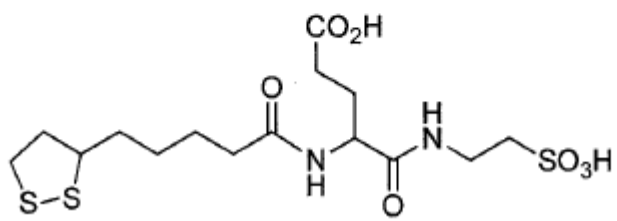
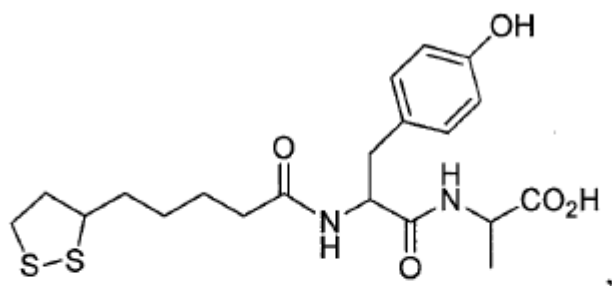
20 En un décimo primer aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, el compuesto representado por las Fórmulas estructurales (I) y/o (Ia) no es *N*-lipoil-glutamilalanina, *N*-lipoil-aspartilglicina, *N*-lipoil-glutamilglicina, ácido *N*-lipoil-glutámico, ácido *N*-lipoil-aspártico, *N*-lipoil-glicina ni ácido 5-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica, o del primer al décimo aspecto de la misma.

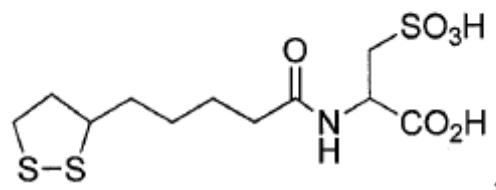
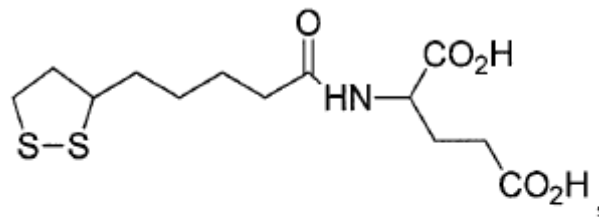
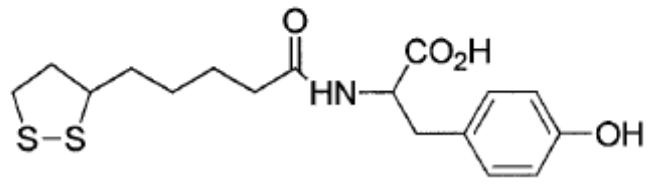
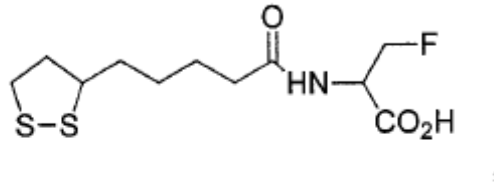
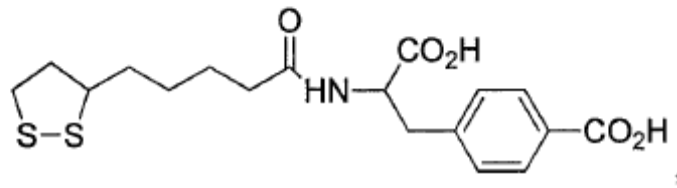
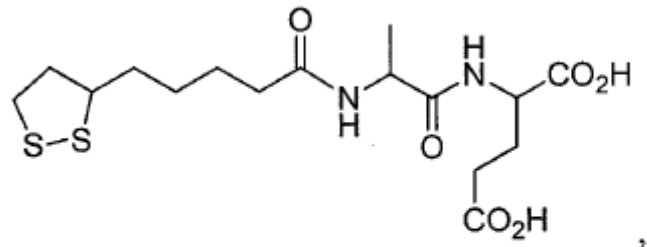
25 En un décimo segundo primer aspecto de la 1ª realización específica de la presente invención, el compuesto representado por la Fórmula estructural (I) no es *N*-(*R*)-lipoil-glutamilalanina, *N*-(*R*)-lipoil-aspartilglicina, ácido *N*-(*R*)-lipoil-aminoetilfosfónico ni ácido (*R*)-5-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica, o del primer al décimo primer aspecto de la misma.

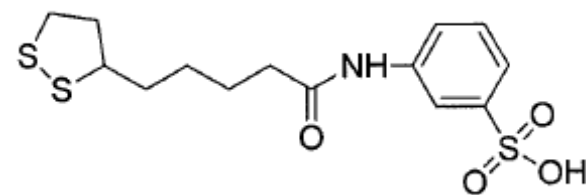
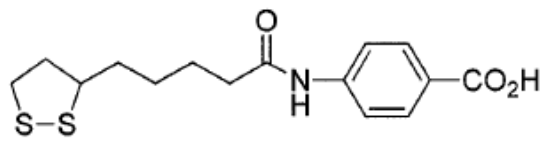
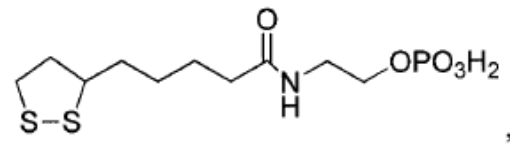
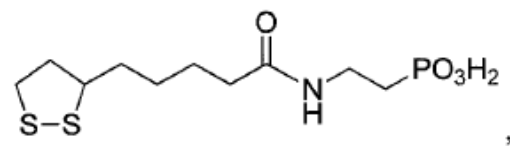
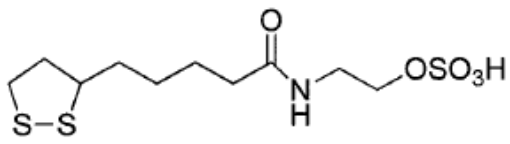
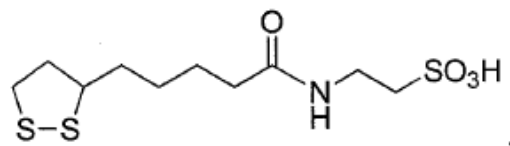
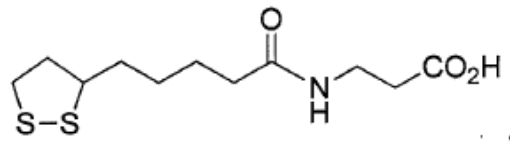
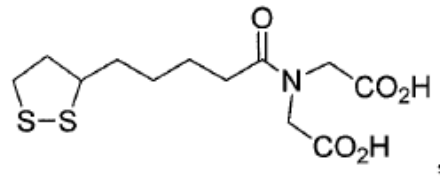
30 En un décimo tercer aspecto de la primera realización específica, el compuesto está representado por la Fórmula Estructural (I), en la que los valores y valores alternativos son como se han descrito anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia), o en la 1ª realización específica, o del primer al décimo segundo aspecto de la misma.

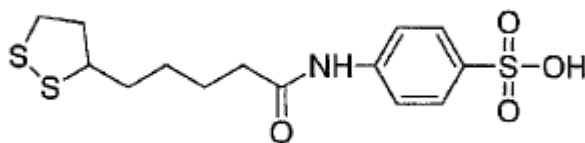
35 En un décimo cuarto aspecto de la 1ª realización específica, el compuesto está representado por la Fórmula estructural (Ia), en la que los valores y valores alternativos son como se han descrito anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia), o en la 1ª realización específica, o del primer al décimo tercer aspecto de la misma.

40 En una 2ª realización específica, el compuesto está representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:









Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para las Fórmulas estructurales (I) o (Ia) o en la 1ª realización específica, o los aspectos de la misma.

5 En un primer aspecto de la 2ª realización específica de la presente invención, el estereoisómero (*R*)-lipoílico de un compuesto representado por las Fórmulas estructurales (I) o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene un exceso diastereomérico de al menos el 90 %. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son los descritos anteriormente para la Fórmula estructural ((Ia), en la 1ª realización específica, o aspectos de la misma, o en la 2ª realización específica.

10 La invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados de la presente invención. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" abarca sales comúnmente usadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de bases libres. La naturaleza de la sal no es fundamental, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de bases. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas hechas de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc, o sales orgánicas hechas de *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, *N*-metilglucamina, lisina y procaína. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir de un compuesto correspondiente de la presente invención tratando, por ejemplo, un compuesto de las Tablas 1-5 con el ácido o la base apropiados.

20 En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable comprende un catión monovalente o divalente. Como se usa en el presente documento, "catión" se refiere a un átomo o una molécula que tiene una carga positiva. Un catión puede ser, por ejemplo, un metal o una amina. En una realización particular, el catión es un catión metálico, tal como un catión sódico.

30 Como se usa en el presente documento, "sal de amina" se refiere a un catión que contiene un grupo amino protonado. Las sales de amina incluyen sales de aminoácidos, tales como sales de lisina. En otra realización, el catión es una amina y la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de amina. En una realización particular, la sal farmacéuticamente aceptable comprende lisina.

35 Las sales pueden ser quirales. Cuando una sal develada tiene al menos un centro quiral, y se nombra o se representa mediante la estructura sin indicar la estereoquímica, debe entenderse que el nombre o la estructura abarca un estereoisómero o enantiómero del compuesto libre del/de los estereoisómero/s o enantiómero correspondiente, una mezcla racémica del compuesto o mezclas enriquecidas en un estereoisómero o enantiómero con respecto a su/s correspondiente/s estereoisómero/s o enantiómero.

40 También se desvelan profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos desvelados de la presente invención.

45 En un ejemplo, la invención se refiere a los compuestos de Fórmulas estructurales (I) y/o (Ia), en las que el hidrógeno de cada funcionalidad ácida (por ejemplo, -COOH, -SO₃H, -OSO₃H, -PO(OH)₂, -OPO(OH)₂) se sustituye opcional e independientemente con un grupo hidrolizable. También se desvelan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que incluyen dichos grupos hidrolizables.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo hidrolizable" se refiere a una fracción que, cuando está presente en una molécula de la invención, produce un ácido carboxílico, o una sal del mismo, tras la hidrólisis. La hidrólisis puede producirse, por ejemplo, espontáneamente en condiciones ácidas o básicas en un entorno fisiológico (por ejemplo, sangre, tejidos metabólicamente activos, por ejemplo, hígado, riñón, pulmón, cerebro) o puede ser catalizada por una o más enzimas (por ejemplo, esterasa, peptidasas, hidrolasas, oxidasas, deshidrogenasas, liasas o ligasas). Un grupo hidrolizable puede conferir a un compuesto de la invención propiedades ventajosas *in vivo*, tales como una mejor hidrosolubilidad, una mejor semivida en circulación en sangre, una mejor captación, una mejor duración de la acción o un mejor inicio de la acción.

55 En un ejemplo, el grupo hidrolizable no destruye la actividad biológica del compuesto. En un ejemplo alternativo, un compuesto con un grupo hidrolizable puede ser biológicamente inactivo, pero puede convertirse *in vivo* en un compuesto biológicamente activo.

Los compuestos desvelados en el presente documento que incluyen grupos hidrolizables pueden actuar como profármacos. Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un compuesto que puede hidrolizarse, oxidarse, metabolizarse o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas para proporcionar un compuesto de la invención. Los profármacos pueden activarse tras dicha reacción en condiciones biológicas, o pueden tener actividad en sus formas sin reaccionar. Un profármaco puede experimentar un metabolismo reducido en condiciones fisiológicas (por ejemplo, debido a la presencia de un grupo hidrolizable), dando lugar, por tanto, a una mejor semivida circulante del profármaco (por ejemplo, en sangre). Los profármacos normalmente se pueden preparar usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por "Medicinal Chemistry and Drug Discovery" de Burger (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5ª Ed).

En un ejemplo, el grupo hidrolizable se selecciona del grupo que consiste en alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₁₀), alquino (C₂-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀)-alquilo (C₁-C₁₀), alcoxi (C₁-C₁₀)-alcoxi (C₁-C₁₀)-alquilo (C₁-C₁₀), arilo y arilalquilo (C₁-C₁₀), en el que cada uno está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), morfolino, fenilo y bencilo.

En otro ejemplo, el grupo hidrolizable se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, alilo, etoximetilo, metoxietilo, metoxietoximetilo, metoxietoxietilo, bencilo, pentafluorfenilo, 2-*N*-(morfolin)etilo, dimetilaminoetilo y *para*-metoxibencilo.

Métodos

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una lesión por isquemia o isquemia-reperusión en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas estructurales (I) y/o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición de que los compuestos de Fórmula estructural (I) no sean *N*-(*R*)-lipoil-glutamilalanina, ácido *N*-(*R*)-lipoil-aminoetilfosfónico o ácido (*R*)-5-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico, y los compuestos de Fórmula estructural (Ia) no sean *N*-lipoil-glutamilalanina, *N*-lipoil-aspartilglicina, *N*-lipoil-glutamilglicina o ácido 5-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico. En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de lisina. En una realización, la sal es una sal de L-lisina. En una realización particular, la lesión por isquemia o isquemia-reperusión es una isquemia miocárdica o lesión por isquemia-reperusión. En otra realización, el compuesto se administra como una composición que comprende uno o más compuestos de la invención.

Como se usa en el presente documento, las expresiones "lesión producida por isquemia", "lesión causada por isquemia" y "lesión isquémica" se refieren a una lesión en una célula, un tejido o un órgano causada por isquemia o suministro insuficiente de sangre (por ejemplo, debido a una arteria bloqueada) y, por lo tanto, oxígeno, produciendo un daño o una disfunción del tejido u órgano (Piper, H. M., Abdallah, C., Schafer, C., *Annals of Thoracic Surgery* 2003, 75:644; Yellon, D. M., Hausenloy, D. J., *New England Journal of Medicine* 2007, 357:1121).

Las lesiones producidas por isquemia pueden afectar a diversos tejidos y órganos. Dichas lesiones se pueden tratar con los compuestos y compuestos de uso de acuerdo con la invención, incluyendo, por ejemplo, lesiones causadas por isquemia cardiovascular, isquemia cerebrovascular, isquemia renal, isquemia hepática, cardiomiopatía isquémica, isquemia cutánea, isquemia intestinal, isquemia gástrica, isquemia pulmonar, isquemia pancreática, isquemia del músculo esquelético, isquemia del músculo abdominal, isquemia de extremidades, colitis isquémica, isquemia mesentérica e isquemia silenciosa. Por lo tanto, una lesión producida por isquemia puede afectar, por ejemplo, al corazón, riñón, hígado, cerebro, músculo, intestino, estómago, pulmón o piel.

En una realización particular, la lesión producida por isquemia es el resultado de una isquemia miocárdica. Una lesión producida por isquemia miocárdica puede deberse, por ejemplo, a un infarto de miocardio (por ejemplo, un infarto agudo de miocardio) en un sujeto.

En otra realización, la lesión producida por la isquemia es una lesión producida por isquemia cerebral (por ejemplo, una apoplejía) en un sujeto.

En otra realización, la lesión producida por la isquemia es una lesión producida por isquemia renal. Una lesión producida por isquemia renal puede deberse, por ejemplo, a una deficiencia de sangre en uno o ambos riñones o nefronas, normalmente, debida a la constricción funcional o obstrucción real de un vaso sanguíneo (por ejemplo, un infarto renal agudo) en un sujeto.

En otra realización, la lesión producida por la isquemia es una lesión por isquemia-reperusión. Como se usa en el presente documento, la expresión "lesión por isquemia-reperusión" se refiere a una lesión producida por el restablecimiento del flujo sanguíneo a una zona de un tejido u órgano que previamente había experimentado un flujo sanguíneo deficiente debido a un episodio isquémico. El estrés oxidativo asociado con la reperusión puede dañar los tejidos u órganos afectados. La lesión por isquemia-reperusión se caracteriza bioquímicamente por un agotamiento del oxígeno durante un episodio isquémico seguido de la reoxigenación y la generación concomitante

de especies reactivas de oxígeno durante la reperfusión (Piper, H. M., Abdallah, C., Schafer, C., *Annals of Thoracic Surgery* 2003, 75:644; Yellon, D. M., Hausenloy, D. J., *New England Journal of Medicine* 2007, 357:1121).

5 Una lesión por isquemia-reperfusión puede estar causada, por ejemplo, por un hecho natural (por ejemplo, el restablecimiento del flujo sanguíneo después de un infarto de miocardio), un traumatismo o por uno o más procedimientos quirúrgicos u otras intervenciones terapéuticas que restablecen el flujo sanguíneo a un tejido u órgano que se ha sometido a un suministro reducido de sangre. Dichos procedimientos quirúrgicos incluyen, por ejemplo, cirugía de injerto de bypass de la arteria coronaria, angioplastia coronaria y cirugía de trasplante de órganos. En una realización particular, los compuestos y usos de la invención son útiles para tratar el daño cardíaco perioperatorio causado por una lesión por isquemia o isquemia-reperfusión.

15 Para el tratamiento de las lesiones isquémicas y de isquemia-reperfusión causadas por intervenciones terapéuticas, tales como procedimientos quirúrgicos, es preferible que se administre un compuesto de la invención a un sujeto sometido a tratamiento antes de la intervención terapéutica (por ejemplo, cirugía cardíaca, trasplante de órganos). Por ejemplo, se puede administrar un compuesto de la invención a un sujeto sometido a tratamiento, por ejemplo, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas o aproximadamente 48 horas antes de la intervención terapéutica. Un compuesto de la invención también se puede administrar a un sujeto sometido a tratamiento, por ejemplo, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 45 minutos antes de la intervención terapéutica.

25 Como alternativa, o además, un compuesto de la invención puede administrarse a un sujeto sometido a tratamiento en el momento de, o durante, la intervención terapéutica. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar una o más veces en el transcurso de una intervención terapéutica en intervalos (por ejemplo, intervalos de 15 minutos). Como alternativa, un compuesto se puede administrar de manera continua durante una intervención terapéutica.

30 Además, un compuesto de la invención puede administrarse a un sujeto sometido a tratamiento después de una intervención terapéutica. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar a un sujeto sometido a tratamiento, por ejemplo, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 24 horas o aproximadamente 48 horas después de la intervención terapéutica. Un compuesto de la invención también se puede administrar a un sujeto sometido a tratamiento, por ejemplo, aproximadamente 5 minutos, aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos o aproximadamente 45 minutos después de la intervención terapéutica.

40 Un compuesto de la invención también se puede usar para inhibir una isquemia o lesión por isquemia-reperfusión a una célula, un tejido o un órgano, *ex vivo*, antes de una intervención terapéutica (por ejemplo, un tejido empleado en un procedimiento de injerto, un órgano empleado en una cirugía de trasplante de órganos). Por ejemplo, antes del trasplante de un órgano en un individuo hospedador (por ejemplo, durante el almacenamiento o transporte del órgano en un entorno estéril), el órgano puede ponerse en contacto con un compuesto de la invención (por ejemplo, bañarse en una solución que comprenda un compuesto de la invención) para inhibir la lesión por isquemia o isquemia-reperfusión.

45 Como se describe en el presente documento, las afecciones producidas por isquemia y las lesiones causadas por isquemia o isquemia-reperfusión pueden inducir muerte celular (por ejemplo, muerte celular apoptótica) en una célula, un tejido o un órgano afectado, produciendo un daño y una disfunción. Por consiguiente, los compuestos de la invención también tienen utilidad en métodos de inhibición de la muerte celular en una célula, un tejido o un órgano (por ejemplo, un tejido o un órgano de trasplante, o una célula, un tejido o un órgano en un sujeto), en donde la célula, el tejido o el órgano ha experimentado una isquemia, u otra afección o trastorno que produzca la muerte celular excesiva o no deseada. Los métodos comprenden poner en contacto las células, el tejido o el órgano que lo necesitan con, o administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas estructurales (I) y/o (Ia), o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 También se desvela un método de inhibición de la muerte celular (por ejemplo, la muerte celular apoptótica) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula estructural (I) o (Ia), o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables.

60 Los métodos de evaluación de la muerte celular son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para estudiar la muerte celular, normalmente se emplea el análisis microscópico (por ejemplo, microscopía óptica, microscopía electrónica, microscopía confocal, microscopía de barrido láser) para visualizar la muerte celular (por ejemplo, mediante la detección de cambios morfológicos asociados con la muerte celular, como la condensación de la cromatina y el encogimiento citoplásmico).

65 El estudio de la fragmentación del ADN en geles de agarosa también se considera que es indicativo de la muerte celular apoptótica. Un cierto número de técnicas aprovechan la fragmentación del ADN para el marcaje de los

fragmentos y, por tanto, para cuantificar la proporción de células apoptóticas. Cada fragmento de ADN tiene una parte terminal 3'-OH. Este fragmento terminal se puede marcar de diversas maneras (por ejemplo, con la ayuda de una desoxinucleotidil transferasa terminal modificada), de manera que la velocidad de marcaje sea proporcional al grado de fragmentación del ADN.

5 En particular, el marcaje de extremo de corte de dUTP mediado por TdT o TUNEL, es una técnica para la detección de ADN fragmentado, que se produce cerca de la etapa final del proceso apoptótico. El ADN fragmentado de las células apoptóticas puede incorporar fluoresceína-dUTP en 3'-OH en los extremos de ADN usando la enzima terminal desoxinucleotidil transferasa (TdT), que forma una cola polimérica usando el principio del ensayo TUNEL. El ADN marcado se puede visualizar directamente por microscopía de fluorescencia o cuantificar por citometría de flujo.

15 Algunas técnicas actuales aprovechan los cambios en los fosfolípidos de la membrana que se producen precozmente en las células apoptóticas. Los fosfolípidos de membrana cargados negativamente expuestos al entorno externo por la célula apoptótica están marcados con moléculas conjugadas con fluorocromo, y el porcentaje de células fluorescentes puede cuantificarse fácilmente.

20 La apoptosis también se puede detectar usando Anexina V conjugada con fluorescencia. La Anexina V es una proteína anticoagulante que se une preferentemente a los fosfolípidos cargados negativamente. Una etapa temprana en el proceso apoptótico es la ruptura de la asimetría de los fosfolípidos de la membrana, exponiendo la fosfatidilserina (PS) en el folio externo de la membrana citoplasmática. La Anexina V conjugada fluorescentemente se puede usar para detectar esta externalización de la fosfatidilserina en células vivas intactas. El yoduro de propidio se suele combinar como un segundo fluorocromo para detectar las células necróticas. La inducción de la apoptosis conduce a la escisión proteolítica de la procaspasa-3 para generar un fragmento activo de caspasa-3 de 18 kDa que, a continuación, se dirige a los moduladores clave de la vía apoptótica incluyendo poli-ADP-ribosa polimerasa y otras caspasas, para la escisión. Los ensayos de detección de otras caspasas activas en células apoptóticas son conocidos en la técnica (por ejemplo, ensayos Caspase-Glo[®], Promega).

30 También se pueden detectar células apoptóticas usando el fragmento activo de caspasa-3 de 18 kDa como marcador. La inducción de la apoptosis conduce a la escisión proteolítica de la procaspasa-3 para generar un fragmento activo de caspasa-3 de 18 kDa que luego se dirige a los moduladores clave de la vía apoptótica, incluyendo poli-ADP-ribosa polimerasa y otras caspasas para la escisión. Varios anticuerpos que solo reconocen el fragmento activo de 18 kDa están disponibles de proveedores comerciales (por ejemplo, BD Biosciences, Chemicon, Cell Signalling Technology, Trevigen).

35 Además, se pueden emplear ensayos de citometría de flujo para controlar y cuantificar los cambios nucleares asociados con las células apoptóticas.

40 Las afecciones asociadas con la muerte celular no deseada y/o excesiva que se pueden tratar con los compuestos y los usos de la invención incluyen enfermedades neurodegenerativas asociadas con la muerte celular excesiva (por ejemplo, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la retinitis pigmentosa, la epilepsia), enfermedades hematológicas asociadas con una muerte celular excesiva (por ejemplo, anemia aplásica, síndrome de mielodisplasia, linfocitopenia T CD4⁺, deficiencia de G6PD), daño tisular asociado con exceso de apoptosis (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, daño renal isquémico, enfermedad de riñón poliquístico), SIDA y preeclampsia.

50 La invención también se refiere a composiciones que comprenden un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y uno o más de los compuestos divulgados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las composiciones desveladas en el presente documento se preparan de acuerdo con procedimientos convencionales y se administran a dosis que se seleccionan para reducir, prevenir, eliminar, o ralentizar o detener la progresión de la afección que se está tratando. Véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17^a., Remington, J. P., Easton, PA, Mack Publishing Company, 2005, y Goodman y Gilman, "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics", 12^a ed., Brunton, L. et. al., Eds., Nueva York, McGraw-Hill, 2010, para una descripción general de los métodos de administración de diversos agentes para la terapia humana. Las composiciones de la invención pueden administrarse usando sistemas de liberación controlada o de liberación sostenida (por ejemplo, cápsulas, matrices bioerosionables). Los sistemas de administración de liberación retardada ilustrativos para la administración de fármacos que serían adecuados para la administración de las composiciones de la presente invención se describen en las patentes de EE.UU. n.º 5.990.092 (concedida a Walsh); 5.039.660 (concedida a Leonard); 4.452.775 (concedida a Kent); y 3.854.480 (concedida a Zaffaroni).

60 Las composiciones de la presente invención comprenden uno o más compuestos de Fórmulas estructurales (I) y/o (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en asociación con uno o más vehículos y/o diluyentes y/o adyuvantes y/o excipientes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, denominados colectivamente en el presente documento materiales "vehículo", y opcionalmente, otros principios activos. Las composiciones pueden contener del aproximadamente 0,01 % al aproximadamente 99 % en peso del principio activo, dependiendo del método de administración.

Para preparar composiciones a partir de los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Los preparados en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, pastillas, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de polvo para su reconstitución en el momento de la administración. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el principio activo finamente dividido.

En comprimidos, el principio activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades de unión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y en el tamaño deseados.

Los polvos y los comprimidos contienen preferentemente del aproximadamente uno al aproximadamente setenta por ciento del principio activo. Los vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, caboximetilcelulosa sódica, cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao. Se pueden usar comprimidos, polvos, obleas, pastillas, tiras de fusión rápida, cápsulas y píldoras como formas de dosificación sólidas que contienen el principio activo adecuado para la administración oral.

Los preparados en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, enemas de retención y emulsiones, por ejemplo, soluciones acuosas o acuosas de propilenglicol. Para la inyección parenteral, los preparados líquidos pueden formularse en solución acuosa de polietilenglicol.

Pueden prepararse soluciones acuosas adecuadas para la administración oral disolviendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes, aromatizantes, agentes estabilizantes y agentes espesantes adecuados como se desee. Las suspensiones acuosas para la administración oral se pueden preparar dispersando el principio activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Como alternativa, los compuestos o las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de polvo para su reconstitución en el momento de la administración.

La composición está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser un preparado envasado, conteniendo el envase cantidades diferenciadas de, por ejemplo, comprimidos, polvos y cápsulas en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser un comprimido, una oblea, una cápsula o una píldora por sí misma, o puede ser la cantidad apropiada de cualquiera de estas en forma envasada. La cantidad de principio activo de un preparado de dosis unitaria se puede variar o ajustar de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg (por ejemplo, para la administración intravenosa) o de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1.000 mg (por ejemplo, para la administración oral). Sin embargo, las dosis pueden variarse dependiendo de las necesidades del sujeto, de la gravedad de la afección que se esté tratando, del compuesto y de la vía de administración que se esté empleando. La determinación de la dosis apropiada para una determinada situación pertenece al alcance de la técnica. En una realización, la dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg.

En general, los métodos de administración de los compuestos desvelados y las composiciones farmacéuticas de la invención *in vivo* utilizan protocolos reconocidos en la técnica para suministrar el agente, siendo la única modificación sustancial del procedimiento la sustitución de los compuestos representados por uno cualquiera de los compuestos desvelados para los fármacos en los protocolos reconocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía, preferentemente en forma de una composición adaptada a dicha vía, y dependerán de la afección que se esté tratando. Los compuestos y las composiciones se pueden administrar, por ejemplo, por vía intravascular, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intracardiaca, oral o tópica. Será evidente para los expertos en la materia que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como principio activo, bien compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable correspondiente de un compuesto de la presente invención. Los métodos de administración preferidos para los compuestos de la invención incluyen la administración intravenosa y la administración oral.

Para la administración oral, las composiciones pueden estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, una suspensión o un líquido. La composición se hace preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad eficaz del principio activo. Los ejemplos de dichas unidades de dosificación son comprimidos y cápsulas. Para fines terapéuticos, los comprimidos y las cápsulas pueden contener, además del principio activo, vehículos convencionales tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, goma arábica, gelatina, polivinilpirrolidona, sorbitol o tragacanto; cargas, por ejemplo, fosfato de calcio, glicina, lactosa, almidón de maíz, sorbitol o sacarosa; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, polietilenglicol, sílice o talco; disgregantes, por ejemplo, almidón de patata, agentes aromatizantes o colorantes, o agentes humectantes aceptables. Los preparados líquidos orales, en

general, en forma de soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, jarabes o elixires pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes emulsionantes, agentes no acuosos, conservantes, agentes colorantes y agentes aromatizantes. Los ejemplos de aditivos para los preparados líquidos incluyen goma arábiga, aceite de almendra, alcohol etílico, aceite de coco fraccionado, gelatina, jarabe de glucosa, glicerina, grasas comestibles hidrogenadas, lecitina, metilcelulosa, parahidroxibenzoato de metilo o propilo, propilenglicol, sorbitol o ácido sórbico.

Las composiciones también se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo, por inyección. Las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones de inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones o suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles que tengan uno o más de los vehículos mencionados para su uso en las formulaciones para la administración oral. Los compuestos se pueden disolver en polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, alcohol bencílico, cloruro sódico y/o diversos tampones.

La administración también puede realizarse mediante inyección en el cerebro o en la cavidad corporal de un paciente o mediante el uso de sistemas de administración de matriz de liberación retardada o de liberación sostenida, o mediante la administración *in situ* usando micelas, geles y liposomas. Los dispositivos de nebulización, los inhaladores de polvo y las soluciones en aerosol son representativos de los métodos que se pueden usar para administrar dichos preparados en el tracto respiratorio. La administración puede ser *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*.

La pauta posológica para tratar una isquemia, una lesión isquémica o una lesión por isquemia-reperfusión con un compuesto y/o una composición de la presente invención se selecciona de acuerdo con varios factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo y el estado de salud del sujeto, la gravedad de la lesión por isquemia-reperfusión, la vía y la frecuencia de administración, y el compuesto o la composición empleados en particular. En general, las dosis se determinan de acuerdo con la práctica convencional para optimizar la dosis correcta para tratar la enfermedad asociada a la lesión por isquemia-reperfusión.

Las dosis de un compuesto de la invención proporcionadas a un sujeto se pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, de la gravedad de la afección que se está tratando, de la vía de administración y del compuesto que se emplee. La determinación de la dosis apropiada para una determinada situación pertenece al alcance de la técnica. Por ejemplo, se pueden extrapolar dosis adecuadas para la administración a seres humanos a partir de los datos obtenidos en experimentos realizados en modelos animales (por ejemplo, rata). La guía para la extrapolación de datos de dosificación de modelos animales no humanos a dosis humanas se puede encontrar, por ejemplo, en "FDA Draft Guidance: Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers (2005)".

Por ejemplo, las dosis intravenosas adecuadas de un compuesto de la invención pueden ser de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal por tratamiento. La determinación de la dosis y la vía de administración de un determinado agente, paciente y lesión por isquemia o lesión por isquemia-reperfusión es competencia de un experto en la materia. Preferentemente, la dosis no causa ni produce efectos secundarios adversos mínimos.

Una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se puede administrar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos adecuados que son útiles para tratar lesiones isquémicas, que se pueden administrar en combinación con un compuesto de la invención, incluyen, pero sin limitación, bloqueadores de los canales de calcio, bloqueadores beta, nitroglicerina, aspirina, agentes antiinflamatorios, factores natriuréticos, vasodilatadores, agentes trombolíticos y agentes antitrombóticos.

Por lo tanto, un compuesto de la invención puede administrarse como parte de una terapia de combinación (por ejemplo, con uno o más agentes terapéuticos). El compuesto de la invención se puede administrar antes, después o junto con uno o más agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención y otro agente terapéutico pueden administrarse conjuntamente simultáneamente (por ejemplo, concurrentemente) bien como formulaciones separadas o como una formulación conjunta. Como alternativa, los agentes se pueden administrar secuencialmente, como composiciones separadas, en una franja de tiempo apropiada, según lo determinado por el médico experto (por ejemplo, un tiempo suficiente para permitir una superposición de los efectos farmacéuticos de los tratamientos). Un compuesto de la invención y uno o más otros agentes terapéuticos se pueden administrar en una sola dosis o en múltiples dosis, en un orden y en un calendario adecuados para conseguir un efecto terapéutico deseado (por ejemplo, una reducción y/o inhibición de la inflamación de la articulación; una reducción y/o inhibición de la isquemia, una reducción y/o inhibición de una lesión isquémica; una reducción y/o inhibición de una lesión por isquemia-reperfusión). Las dosis y las pautas adecuadas de administración pueden ser determinadas por un médico clínico y dependen del agente o agentes seleccionados, de la formulación farmacéutica y de la vía de administración, de diversos factores del paciente y de otras consideraciones.

Un experto en la materia puede evaluar fácilmente la eficacia de un compuesto para tratar una lesión isquémica o una lesión por isquemia-reperfusión midiendo parámetros bioquímicos o fisiológicos en el sujeto antes y después del

tratamiento del sujeto usando ensayos convencionales para el/los parámetro/s que se esté/n midiendo. Por ejemplo, se puede determinar la eficacia de un compuesto de la invención analizando los niveles de biomarcadores cardíacos sustitutos, incluyendo ciertas enzimas cardíacas (por ejemplo, creatina quinasa (CK-MB), troponina-T, troponina-I) en muestras de sangre obtenidas de un sujeto en diversos puntos de tiempo antes y después de la lesión isquémica o lesión por isquemia-reperusión, de manera que una reducción estadísticamente significativa de los niveles de las enzimas es indicativa del compuesto que tiene eficacia en el tratamiento de la lesión. En una evaluación ilustrativa, se recoge una o más muestras de sangre de un sujeto antes de la lesión (por ejemplo, de aproximadamente 6 a aproximadamente 48 horas antes de la lesión) y se analizan para determinar los niveles de CK-MB y troponina-T. Luego se obtienen muestras de sangre del sujeto en diversos puntos de tiempo después de la lesión (por ejemplo, a las 6,0, 12,0, 18,0 y 24,0 horas de la lesión), y se analizan los niveles de CK-MB y troponina-T en una o más de estas muestras.

La eficacia de un compuesto de la invención también se puede determinar mediante monitorización con electrocardiograma (ECG). Por ejemplo, se puede realizar una monitorización continua de ECG de 12 derivaciones convencional después de acoplar al sujeto un dispositivo de monitorización continua de ECG de 12 derivaciones con almacenamiento de datos electrónicos antes de la dosificación (por ejemplo, aproximadamente 5 minutos antes de la dosificación). Las lecturas del ECG pueden obtenerse entonces antes y después de la lesión (por ejemplo, hasta aproximadamente 24 horas después de la lesión). Un cambio de un trazo del ECG anormal a un trazo del ECG normal (por ejemplo, una reducción de un segmento ST elevado) es indicativo del compuesto que tiene eficacia en el tratamiento de la lesión.

Además, también puede evaluarse la eficacia de un compuesto de la invención determinando la proporción del área del infarto de miocardio (IM) con respecto al área isquémica en riesgo (AR), de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, en los que una reducción estadísticamente significativa de la proporción de IM/AR es indicativa del compuesto que tiene eficacia en el tratamiento de la lesión.

Ejemplos

Habiendo descrito la invención en general, los inventores ilustran la invención con los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son meramente ilustrativos de ciertas realizaciones de la invención, que no se limitan a realizaciones ilustrativas.

Ejemplo 1. Síntesis representativa de compuestos seleccionados de la presente invención.

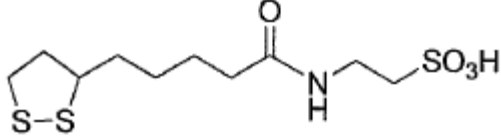
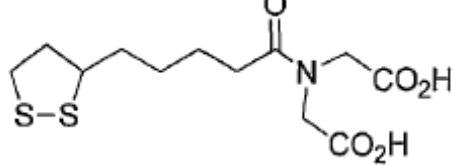
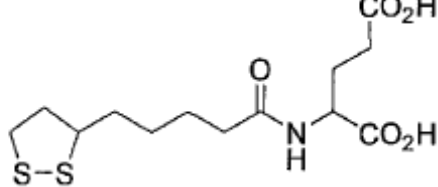
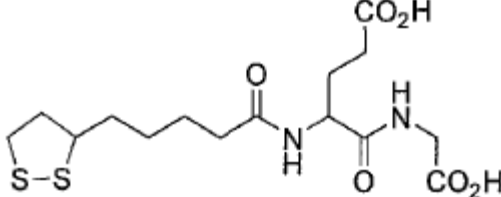
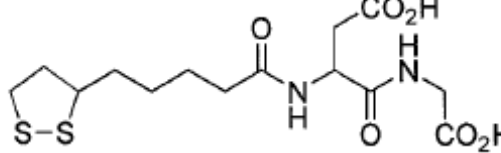
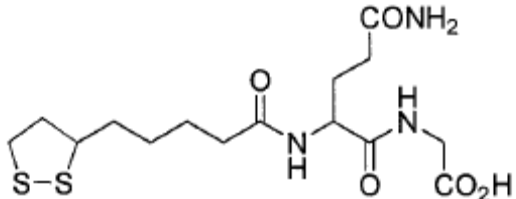
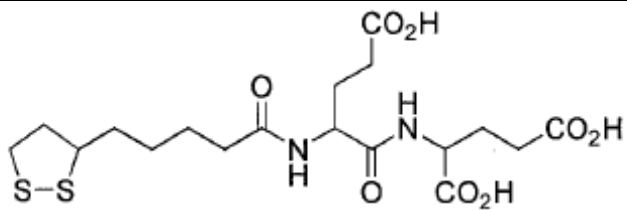
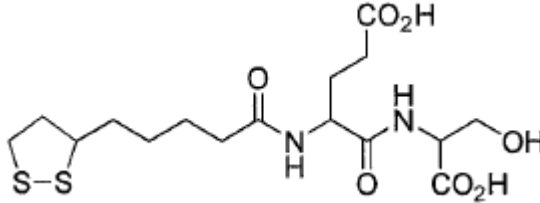
Síntesis de RLip-Tau. Se disolvió ácido R-Lipoico (RLip-OH, 10,0 g) en acetona (100 ml, 10 ml/g). Se protegió la solución de la luz directa cubriendo el matraz de reacción con papel de aluminio. Se añadieron secuencialmente carbonato de *N, N*-disuccinimidilo (15,5 g, 1,25 equivalentes) y *N, N*-diisopropiletilamina (DIEA, 10,5 ml, 1,25 equivalentes), y se agitó la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente para formar Lip-OSu *in situ*. Se añadió taurina (7,0 g, 1,15 equivalentes) a la solución de Lip-OSu en acetona, seguida de la adición de agua (50 ml) y DIEA (19,4 ml, 2,3 equivalentes). Se agitó la solución combinada durante una noche. Se transfirió aproximadamente un tercio de la mezcla de reacción en bruto a un evaporador rotatorio y se redujo a aproximadamente la mitad del volumen. Se inyectó la mezcla de reacción restante múltiples veces directamente sobre un sistema semipreparativo de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), y se aisló el producto en una columna de fase inversa YMC Pack Pro C18 usando un gradiente de acetonitrilo creciente (ácido acético al 0,5 %) en agua (ácido acético al 0,5 %). Las fracciones que contenían el producto se identificaron mediante HPLC analítica, se congelaron y se liofilizaron para proporcionar 2,16 g de Lip-Tau con una pureza de HPLC superior al 95 % (área porcentual a 220 nm) como un sólido gomoso. El producto de la RMN de ¹H coincidió con la estructura asignada, y el producto resultó tener una masa observada de 312 (M-1), calculado 313.

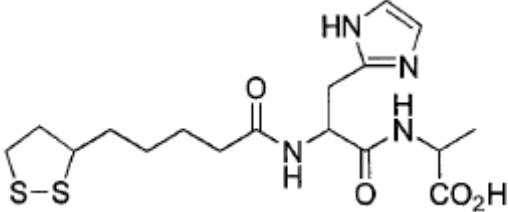
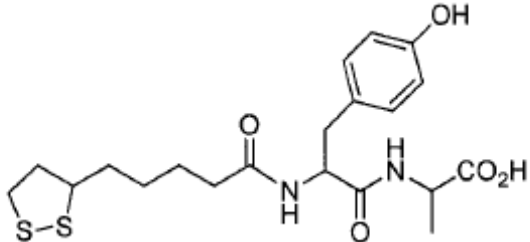
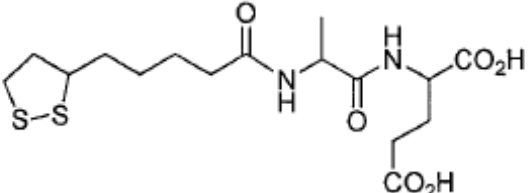
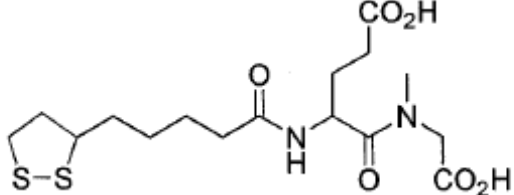
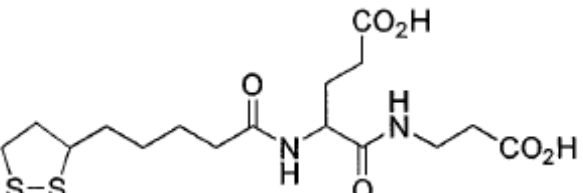
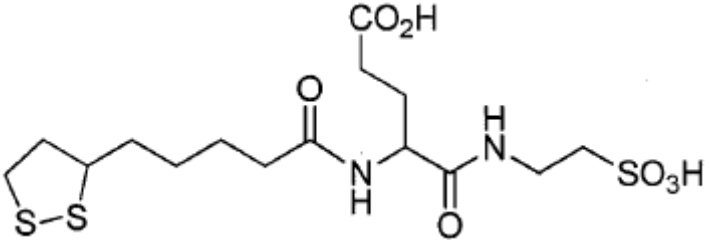
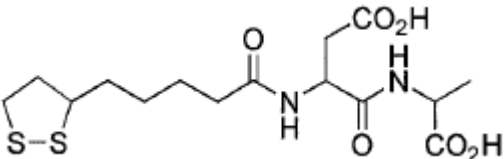
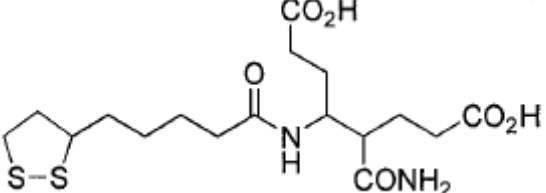
Síntesis de sal lisina de Slip-Tau. Se disolvió RLip-Tau (2,16 g) aislada mediante cromatografía de fase inversa semi-preparativa y liofilizada en 70 ml de etanol. Se añadió agua (3,0 ml) a la solución etanólica seguida de L-lisina (1,33 g, 1 equivalente). Se agitó la solución durante una noche, se filtró y se enjuagó 2 veces con 15 ml de etanol. Se secó el producto aislado al vacío, proporcionando 3,1 g de sal lisina de Rlip-Tau con una pureza según HPLC >95 % (porcentaje de superficie a 220 nm). El producto de RMN de ¹H coincidió con la estructura asignada.

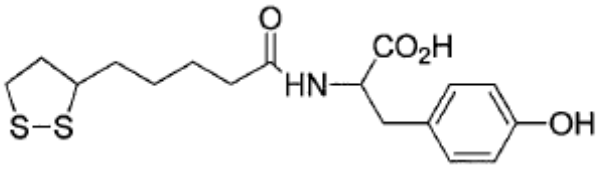
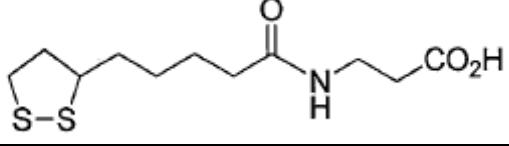
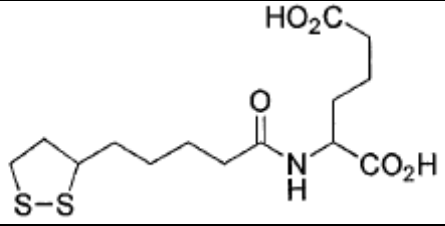
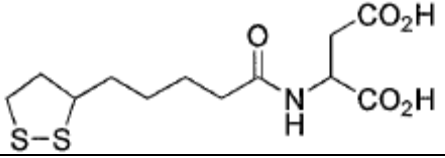
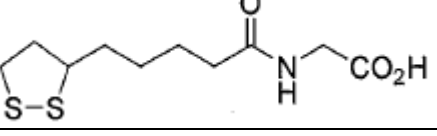
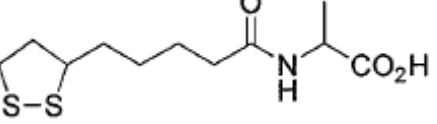
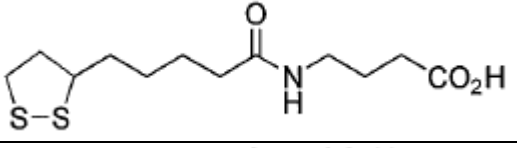
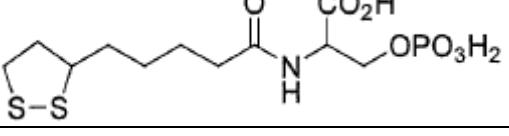
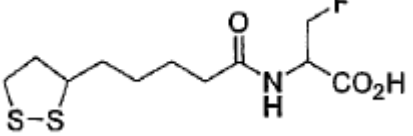
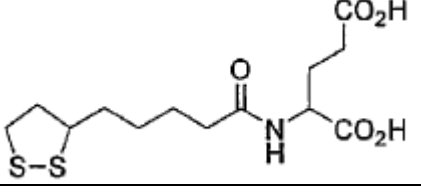
En la Tabla A, se expone la denominación química y la estructura de los compuestos ilustrativos de la invención. La Tabla B contiene los datos de resonancia magnética nuclear (RMN), los datos de cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y los datos de espectroscopia de masas para los compuestos de la Tabla A.

60

Tabla A. Denominación química y estructura de los compuestos ilustrativos de la invención y compuesto de referencia AA (indicado con *)

Entrada	Denominación química	Estructura
A	RLip-Taurina-OH	
B	RLip-Idea	
C	RLip-E-OH	
D	RLip-EG-OH	
E	(R/S)Lip-DG-OH	
F	(R/S)Lip-QG-OH	
G	RLip-EE-OH	
H	RLip-ES-OH	

I	(R/S)Lip-HA-OH	
J	RLip-YA-OH	
K	RLip-AE-OH	
L	RLip-Glu-Sar-OH	
M	RLip-Glu-βAla-OH	
N	RLip-Glu-Tau-OH	
O	RLip-DA-OH	
P	RLip-EE-NH2	

Q	RLip-Y-OH	
R	RLip-βAla-OH	
S	<i>N</i> -(RLip)-Aminoácido-OH RLip-Aad	
T	RLip-D-OH	
U	RLip-G-OH	
V	RLip-A-OH	
W	Ácido RLip-γ-aminobutírico	
X	RLip-Fosfo-Ser-OH RLip-S(O ₃ PH ₂)-OH	
Y	RLip-β-Flouro-Ala-OH	
Z	RLip-DGlu-OH RLip-e-OH	

AA*	SLip-DGlu-OH SLip-e-OH	
AB	<i>N</i> -(RLip)-4-Carboxi-Phe-OH	
AC	Ácido <i>N</i> -(RLip)-3-aminobenceno-sulfónico RLip-ABS *Lys	
AD	<i>N</i> -(RLip)-Sulfanílico-OH RLip-Sulf	
AE	RLip-Cisteico-OH RLip-Cya *2Lys	
AF	Hidrógeno-sulfato <i>N</i> -(RLip)-2-aminoetílico RLip-AEHS *Lys	
AG	<i>N</i> -(RLip)-O-Fosforil-etanolamina RLip-PEA *2Lys	
AH	Ácido <i>N</i> -(RLip)aminoetil-fosfónico RLip-AEP *2Lys	
AI	Ácido <i>N</i> -(RLip)-4-aminobenzoico RLip-PABA	

Tabla B. Datos de RMN, datos de HPLC y datos de espectroscopia de masas de los compuestos de la Tabla A

Entrada	RMN de ¹ H	Tiempo de retención de la HPLC (min)/Pureza (%)	Masa
A	Ditolano -CH-S-m, 1H, δ 3,12 Taurinil-CH ₂ -m, 2H, δ 3,65, t, 2H, δ 2,98	8,29 (100)	Calc: 313 Encontrada (M-1): 312
B	Ditolano -CH-S-m, 1H, δ 3,12 Iminodiacético -CH ₂ - d, 4H, δ 4,20	11,4 (90)	Calc: 321 Encontrada (M-1): 320

ES 2 640 474 T3

C	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,05 Glutamil αC-H m, 1H, δ 4,37	11,7 (78)	Calc: 335 Encontrada (M-1): 334
D	Ditiolano-CH-S- m, 1H, δ 3,11 Glutamil αC-H m, 1H, δ 4,5 Glicinil -CH2- d, 2H, δ 3,9	8,9 (98)	Calc: 392 Encontrada (M-1): 391
E	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,10 Glutamil αC-H m, 1H, δ 4,85 Glicinil -CH2- d, 2H, δ 3,9	10,0 (100)	Calc: 378 Encontrada (M+1): 379
F	ND	9,19 (99,9)	Calc: 391 Encontrada (M-1): 392
G	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,10 Glutamil, Glutamil α C-H m, 2H, δ 4,40	11,0 (97)	Calc: 464 Encontrada (M+1): 463
H	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,10 Glutamil α C-H m, 1H, δ 4,45 Serinil δC-H m, 1H, δ 3,90	10,3 (86)	Calc: 422 Encontrada (M-1): 421
I	ND	9,16/9,29 (99)	Calc: 414 Encontrada (M+1): 415
J	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,10 Alaninil, Tirosinil α C-H m, 1H, δ 4,63 m, 1H, δ 4,40	13,1 (98)	Calc: 440 Encontrada (M-1): 439
K	ND	11,25 (98)	Calc: 406 Encontrada (M-1): 405
L	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,10 Sarcosina - CH2- m, 2H, δ 4,48	11,4 (89)	Calc: 406 Encontrada (M-1): 405
M	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,10 Glutamil α C-H m, 1H, δ 4,40	10,9 (100)	Calc: 406 Encontrada (M-1): 405
N	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,18 Glutamil α C-H m, 1H, δ 4,2 Taurinil -CH2-m, 2H, δ 3,36, t, 2H, δ 2,85	9,05 (100)	Calc: 442 Encontrada (M-1): 441
O	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,05 Aspartil, Alaninil αC-H m, 1H, δ 4,70 m, 1H, δ 4,28	15,3 (98)	Calc: 392 Encontrada (M-1): 391
P	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,05 Glutamil, Glutamil α C-H m, 2H, δ 4,25	10,8 (100)	Calc: 463 Encontrada (M-1): 462
Q	ND	12,98 (95)	Calc: 369 Encontrada (M+1): 370
R	ND	10,95 (100)	Calc: 277 Encontrada (M+1): 278
S	ND	11,23 (96)	Calc: 349 Encontrada (M+1): 350
T	ND	10,4 (98)	Calc: 321 Encontrada (M+1): 322
U	ND	10,7 (100)	Calc: 263 Encontrada (M+1): 264
V	ND	11,76 (100)	Calc: 277 Encontrada (M+1): 278
W	ND	11,55 (98)	Calc: 291 Encontrada (M+1): 292
X	ND	8,19 (96)	Calc: 373 Encontrada (M+1): 374
Y	ND	12,49 (100)	Calc: 295 Encontrada (M+1): 296

Z	ND	11,6 (99)	Calc: 335 Encontrada (M+1): 336
AA *	ND	11,6 (97)	Calc: 335 Encontrada (M+1): 336
AB	ND	12,69 (99)	Calc: 397 Encontrada (M+1): 398
AC	ND	12,50 (95)	Calc: 361 Encontrada (M-1): 360
AD	ND	12,37 (92)	Calc: 361 Encontrada (M-1): 360
AE	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,75 Lys α C-H m, 1H, δ 3,75 Cisteico α C-H m, 1H, δ 4,55	7,61 (97)	Calc: 359 Encontrada (M+1): 360
AF	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,65 Lys α C-H t, 1H, δ 3,75 AEHS -CH2- t, 2H, δ 4,16	9,05 (100)	Calc: 329 Encontrada (M-1): 328
AG	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,65 Lys δ C-H t, 1H, δ 3,75 PEA -CH2- c, 2H, δ 3,84	8,32 (89)	Calc: 329 Encontrada (M-1): 328
AH	Ditiolano -CH-S- m, 1H, δ 3,25 Lys α C-H t, 1H, δ 3,77 Aminoetil -CH2- m, 2H, δ 2,05	8,63 (98)	Calc: 313 Encontrada (M-1): 312
AI	ND	15,25 (99)	Calc: 325 Encontrada (M+1): 326

Ejemplo 2. Eficacia de los compuestos lipóicos seleccionados de la invención en un modelo de lesión de IM/AR en rata

5 Materiales y métodos

Se usó un modelo en rata de lesión de IM/AR como un rastreo *in vivo* para determinar si los compuestos de las Tablas 1-5 eran cardioprotectores (por ejemplo, contra la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica). Este modelo es análogo a la lesión por isquemia-reperfusión observada en pacientes cardíacos después de oclusiones coronarias y procedimientos de cirugía cardíaca, tales como injerto de bypass de la arteria coronaria (CABG) (Matsui, T., Tao, J., del Monte, F., Lee, K.-H. *et al.*, "Akt Activation Preserves Cardiac Function and Prevents Injury After Transient Cardiac Ischemia *In vivo*, *Circulation*", 2001, 104:330.

Procedimiento general

Se ligó temporalmente la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda (LCA) para inducir isquemia regional en la masa ventricular izquierda, seguida de la inyección de microesferas fluorescentes para delinear la región isquémica. 15 minutos antes de la ligadura (preoclusión, episodio preisquémico), se administró un compuesto de las Tablas 1-5 a los animales. Las dosis de los compuestos enumerados en las Tablas 1-5 variaron de 1 a 20 mg/kg. Los animales se sacrificaron aproximadamente 24 horas después de la reperusión, y se extirparon los corazones, se seccionaron y se tiñeron con trifeniltetrazolio. El impacto directo de la intervención farmacológica se determinó midiendo el área del infarto de miocardio (IM), el área isquémica en riesgo (AR) y el área ventricular izquierda (VI). Se usó la reducción del IM sobre la AR (proporción de IM/AR) como medida primaria de la eficacia del fármaco en relación con los controles de vehículo. Los resultados se presentan en las Tablas 1 a 5.

Tabla 1. Di-aminoácidos que contienen una funcionalidad ácida

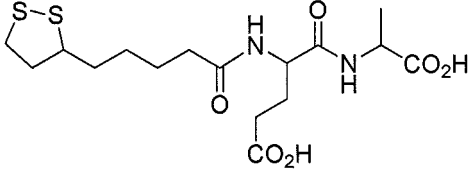
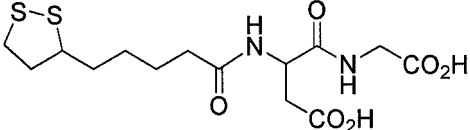
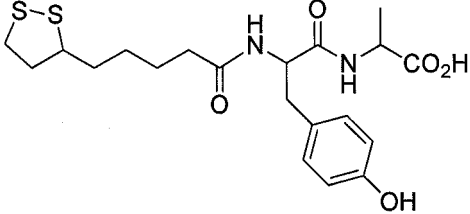
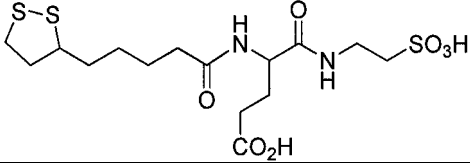
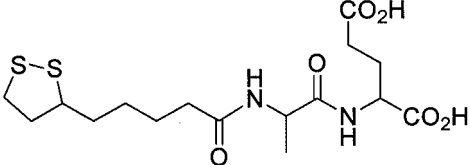
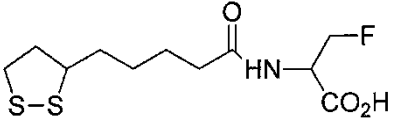
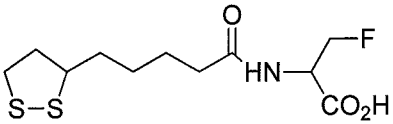
Entrada	Nombre	Estructura	Reducción de IM/AR (%)
1	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-glutamil-L-alanina (RLip- EA-OH)		31
2	<i>N</i> -lipoil-L-aspartilglicina (RLip-DG-OH)		28
3	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-tirosinil-L-alanina (RLip- YA-OH)		31
4	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-glutamiltaurina (RLip- E-Tau-OH)		33
5	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-alanil-L-glutámico (RLip-AE-OH)		24

Tabla 2. Aminoácidos sencillos que contienen funcionalidad ácida

Entrada	Nombre	Estructura	Reducción de IM/AR (%)
6	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-4-carboxi-fenilalanina (RLip-(4-carboxi)Phe-OH)		26
7	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-fluoroalanina RLip-fluoroalanina		10

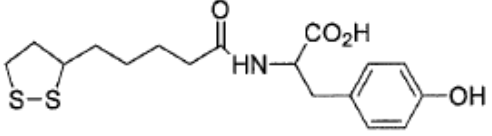
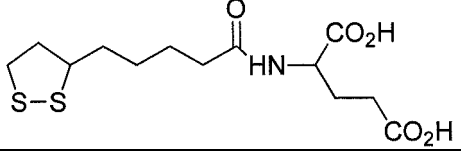
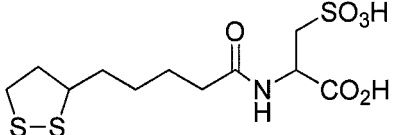
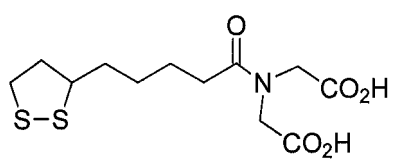
8	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-tirosina (RLip-Y-OH)		29
9	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-glutámico (RLip-E-OH)		33
10	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-cisteico RLip-Cya-OH		30
11	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoiliminodi-acético RLip-Idaa		21

Tabla 3. Alquil-ácidos

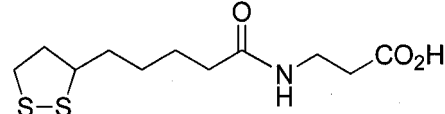
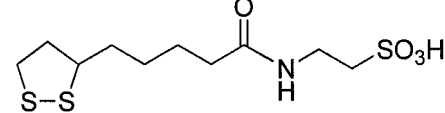
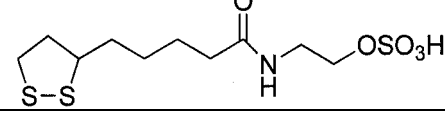
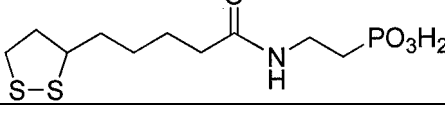
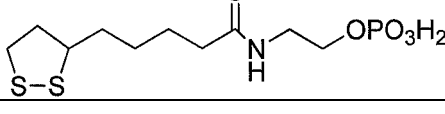
Entrada	Nombre	Estructura	Reducción de IM/AR (%)
12	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-β-alanina RLip-βAla-OH		39
13	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-taurina RLip-Tau-OH		45 a 52
14	Hidrogenosulfato <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-aminoetílico		30
15	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-aminoetilfosfónico		53
16	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-O-fosforil-etanolamina de dihidrógeno-fosfato de <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-aminoetílico		47

Tabla 4. Alquil-bis-ácidos

Entrada	Nombre	Estructura	Reducción de IM/AR (%)
9	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-glutámico (RLip-E-OH)		33
10	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-cisteico RLip-Cya-OH		30
11	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoiliminodi-acético RLip-Idaa		21

Tabla 5. Ácidos aromáticos

Entrada	Nombre	Estructura	Reducción de IM/AR (%)
17	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil- <i>para</i> -aminobenzoico (RLip-PABA)		22
6	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-4-carboxi-fenilalanina (<i>R</i>)Lip-(4-carboxi)F-OH)		26
18	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil- <i>meta</i> -aminobencenosulfónico		33
19	Ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-sulfanílico de ácido <i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil- <i>para</i> -aminobencenosulfónico		44
8	<i>N</i> -(<i>R</i>)-lipoil-L-tirosina (RLip-Y-OH)		29

5 Procedimiento detallado

Para estos experimentos se usaron ratas macho Sprague-Dawley de entre 300 y 350 g. La anestesia se indujo con isoflurano al 3-4 % en una cámara de inducción. Después de la inducción, se mantuvo la anestesia en un plano quirúrgico con isoflurano al 1,5-2,0 %, administrado por un ventilador para roedores a través de un angiocatéter de calibre 16 introducido por vía oral en la tráquea. Se fijó el ventilador en 2,5 cc a una tasa de 60-65 respiraciones por

10

minuto para mantener la ventilación durante la cirugía. Se controló la temperatura central del animal se mantuvo a 37 °C usando una sonda rectal y una lámpara calefactora unida a un controlador de la temperatura.

5 Se realizó una toracotomía anterior izquierda y se expuso el corazón mediante una pericardotomía vertical. Se ligó la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda (LCx) aproximadamente a 4 mm de la aorta usando una sutura de monofilamento cardiovascular 7.0 en una aguja de 11 mm para inducir isquemia en el ventrículo izquierdo.

10 Se inyectaron microesferas fluorescentes (300 µl) en la cavidad ventricular izquierda 10-20 minutos después de la ligadura para delinear el área isquémica. La sutura se retiró 30 minutos después de la ligadura para reperfundir la zona isquémica, y se comprobó la zona isquémica para la reperfusión.

15 A continuación, se cerró el pecho en capas usando sutura absorbible (Dexon 5-0) para las capas musculares y se usó sutura monofilamento de Nylon 5-0 para cerrar la capa cutánea. Se permitió a los animales recuperarse, y después se los devolvió a la colonia.

20 Veinticuatro horas después de la reperfusión, se indujo la anestesia con clorhidrato de ketamina y se abrió el pecho. Los animales se sacrificaron con solución acuosa de cloruro de potasio al 15 % (p/v) inyectada en la cavidad del VI para detener el corazón en diástole. El corazón se extirpó distalmente a la válvula aórtica y se lavó con solución salina para eliminar la sangre. Se obtuvieron cortes sagitales del corazón entre la base del ventrículo y el ápice. Se obtuvieron cinco cortes de tejido cardíaco, cada uno de 2 mm de espesor. Se sumergieron los cortes en un cloruro de 2,3,5-trifenil-2H-tetrazolio al 1 % (TTC) en solución salina y después se almacenaron a oscuras durante 30 minutos para la tinción.

25 Las imágenes de los cortes se obtuvieron bajo un campo brillante (para observar la tinción TTC) y bajo fluorescencia (para observar las microesferas). El área en riesgo se determinó por la ausencia de microesferas y el área del infarto se determinó por la ausencia de tinción con TTC.

Resultados

30 Los compuestos de las Tablas 1-5, administrados como una inyección intravenosa, redujeron eficazmente el tamaño del infarto de miocardio (IM) en relación con el área de riesgo (AR). Se observó una reducción significativa en el área del daño cardíaco en las secciones de tejido miocárdico después del tratamiento con un compuesto de las Tablas 1-5.

35 Ejemplo 3. Eficacia de los compuestos lipófilicos seleccionados de la invención en un modelo de lesión renal inducida por la isquemia en ratas PAC

Materiales y métodos

40 Se usó un modelo en ratas de ablación aórtica parcial (PAC) de lesión renal inducida por isquemia como un rastreo *in vivo* para determinar si RLip-EA-OH (Entrada 1), RLip-Cya-OH (Entrada 10), RLip-Tau (Entrada 13) y ácido RLip-aminoetilfosfónico (Entrada 15) eran protectores renales (por ejemplo, contra la lesión por isquemia-reperfusión renal). Este modelo simula la lesión por isquemia-reperfusión observada en pacientes renales tras una insuficiencia renal inducida por isquemia (Molitoris, B. A., Dagher, P. C., Sandoval, R. M., Campos, S. B., Ashush, H., Fridman, E., Brafman, A. Faerman, A., Atkinson, S. J., Thompson, J. D., Kalinski, H., Skaliter, R., Erlich, S., Feinstein, E. "siRNA Targeted to p53 Attenuates Ischemic and Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury". *J Am Soc Nephrol*, 2009, vol. 20, 1754-1764). Las concentraciones de creatinina en suero (SCr) suelen aumentar debido a la isquemia renal, y el tratamiento eficaz debe mostrar una reducción de las concentraciones de creatinina en suero. La reducción de las concentraciones de creatinina en suero tras la inducción de la isquemia renal indica que el compuesto administrado

50 tiene un efecto protector y que es eficaz para reducir la lesión renal inducida por isquemia.

Procedimiento general

55 Se aisló la aorta abdominal justo debajo de las arterias renales, y se ligó temporalmente para inducir isquemia regional usando una pinza aórtica. Se tomó una muestra de sangre inicial al inicio del estudio para la medición de la creatinina basal, y a las 24 horas después de la operación para la evaluación funcional de la gravedad de la lesión renal. Los animales se sacrificaron aproximadamente 24 horas después de la reperfusión.

Procedimiento detallado

60 Para estos experimentos, se usaron ratas macho Sprague-Dawley de entre 200 y 250 g. La anestesia se indujo con halotano al 5 % y se mantuvo con halotano al 1-1,5 % en aire enriquecido con oxígeno a través de una máscara facial. Las ratas se mantuvieron en una manta calefactora durante todo el procedimiento para mantener la temperatura corporal a 37 °C. Tras afeitar el abdomen de la rata, se realizó una incisión en la línea media a través de la piel y la musculatura para dejar al descubierto la cavidad abdominal con el fin de cuantificar el flujo sanguíneo aórtico (ABF).

65

Se aisló la aorta abdominal justo debajo de las arterias renales mediante disección roma de la vena cava inferior, y se colocó y aseguró una sonda ultrasónica (diámetro de 2,0 mm, caudalímetro perivascular de tiempo de tránsito TS420). A continuación, se aisló la aorta abdominal superior mediante disección roma y se liberó de las estructuras circundantes para dejar al descubierto la aorta entre la arteria celiaca y la arteria mesentérica superior.

5 Se colocaron entonces unas pinzas aórticas formadas por dos tubos de polietileno de 4 mm de longitud (PE-100, 0,86 mm de diámetro) alrededor de la aorta para inducir isquemia renal. Una pinza se colocó alrededor de la aorta y la otra se colocó para ejercer una tensión variable a través de un sutura de seda 3.0 de 25,4 cm (10 pulgadas). A continuación, se ató el hilo de seda y se aumentó la tensión en los dos extremos del hilo hasta que hubo una
10 reducción del 90 % de la velocidad inicial (ABF) medida en el lector de sonda ultrasónica. Se mantuvo un flujo sanguíneo basal del 10 % durante un período de 30 minutos.

Se administraron RLip-EA-OH (Entrada 1) a 10 mg/kg; RLip-Cya-OH (Entrada 10) a 3 mg/kg; RLip-Tau (Entrada 13) a 3 mg/kg; y ácido RLip-aminoetilfosfónico a 10 mg/kg, 3mg/kg, y 1 mg/kg por vía intravenosa a través de la vena femoral como una dosis en bolo 15 minutos antes de la isquemia. Se tomó una muestra de sangre venosa de 0,15 ml al comienzo del estudio para la medición de la creatinina basal y a las 24 horas de la operación para la evaluación funcional de la gravedad de la lesión renal. A continuación, se midieron las concentraciones de creatinina en suero en un analizador de creatinina 2. Se midió la eficacia de RLip-EA-OH y RLip-Tau frente a los resultados de animales tratados con vehículo en los estudios con ocultación. Se usó una prueba t de 2 colas para determinar las
15 diferencias entre los tratamientos.
20

Resultados

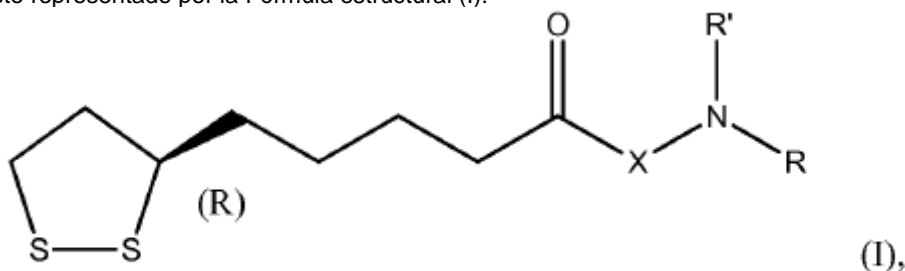
RLip-EA-OH (Entrada 1), RLip-Cya-OH (Entrada 10), RLip-Tau (Entrada 13) y ácido RLip-aminoetilfosfónico (Entrada 15), administrados por vía intravenosa, redujeron eficazmente las concentraciones de creatinina en suero con relación a los animales de control, como se muestra en la Tabla 6. Esta reducción de SCr después del tratamiento indicó que RLip-EA-OH, RLip-Cya-OH, RLip-Tau y el ácido RLip-aminoetilfosfónico tuvieron efectos protectores y redujeron al mínimo la lesión isquémica renal. Los datos para la reducción de la lesión cardíaca presentados en la última columna de la Tabla 6 se obtuvieron usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.
25
30

Tabla 6. Efectos de los compuestos sobre la lesión por isquemia-reperfusión renal en modelo de ratones PAC y lesión por isquemia-reperfusión cardíaca en modelo de ratas LCA

Grupo de dosis	Reducción de SCr frente al control	Reducción de la lesión cardíaca
Vehículo (Meta)	-	-
Lip-EA 10 mg/kg	39,5 %	33 %
Lip-Tau 3 mg/kg	39,5 %	50 %
Lip-Cya-OH 3 mg/kg	39,5 %	30 %
Ácido Lip-aminoetilfosfónico 10 mg/kg	76,0 %	32 %
Ácido Lip-aminoetilfosfónico 3 mg/kg	28,6 %	50 %
Ácido Lip-aminoetilfosfónico 1 mg/kg	28,6 %	30 %

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula estructural (I):



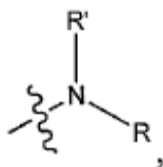
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

el exceso enantiomérico o el exceso diastereomérico del compuesto o de su sal farmacéuticamente aceptable es de al menos el 90 %;

10 R es alquilo (C₁-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈), y está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en donde el arilo del arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃);

15 R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₈), en donde el alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes ácidos seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH; y

20 X está ausente o es un aminoácido, siendo el aminoácido ácido aspártico, tirosina, ácido glutámico o alanina, y estando orientado para formar un enlace de amida con



siempre que el compuesto de Fórmula estructural (I) no sea *N*-(*R*)-lipoil-glutamilalanina, ácido *N*-(*R*)-lipoil-aminoetilfosfónico o ácido (*R*)-5-(5-(1,2-ditioalan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico.

25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X está ausente.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es un aminoácido y R' es hidrógeno.

30 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es:

alquilo (C₁-C₃) sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH; o

35 arilo (C₆) sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en donde el arilo del arilo (C₆) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃); o

40 aril (C₆)-alquilo (C₁-C₃) sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en donde el arilo de aril (C₆)-alquilo (C₁-C₃) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃); o

alquilo (C₁-C₃) sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos seleccionados cada uno independientemente de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂.

45 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X está ausente y R' es hidrógeno.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R es:

alquilo (C₁-C₃) sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos seleccionados cada uno independientemente de

-CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂; o

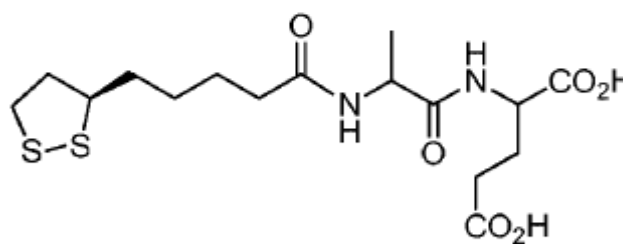
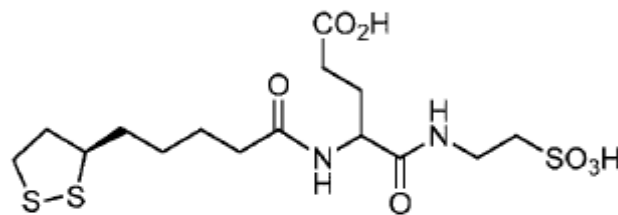
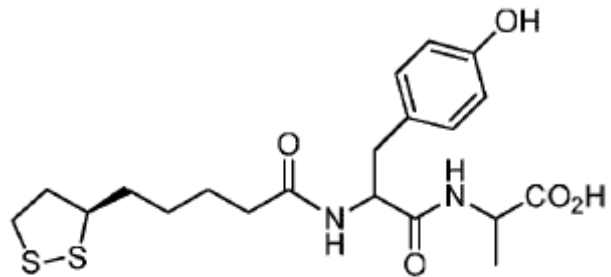
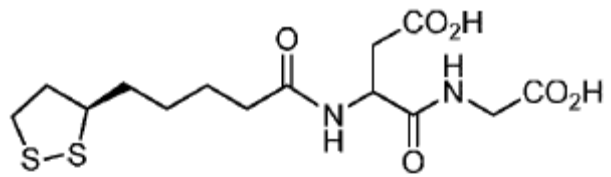
aril (C₆)alquilo (C₁-C₃) sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos seleccionados cada uno independientemente de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂; y en donde el arilo está opcionalmente sustituido con halo e hidroxilo; o

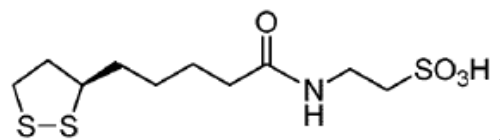
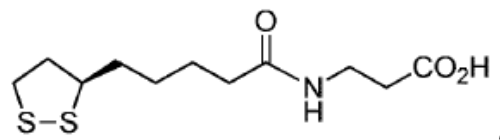
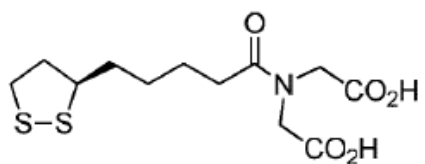
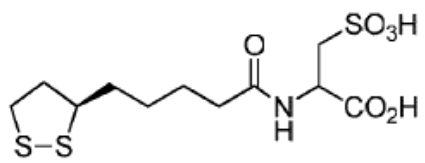
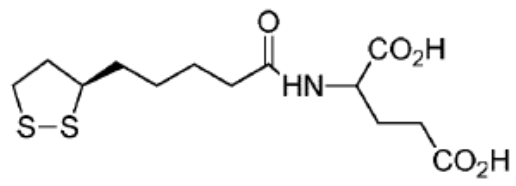
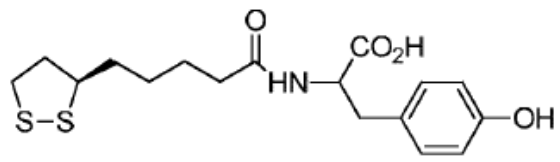
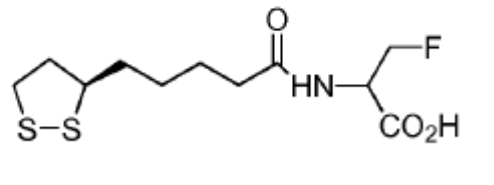
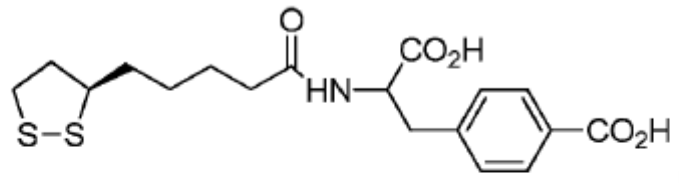
5 alquilo (C₂) sustituido con uno o dos sustituyentes ácidos seleccionados cada uno independientemente de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂; o arilo (C₆) sustituido con un sustituyente ácido seleccionado de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂.

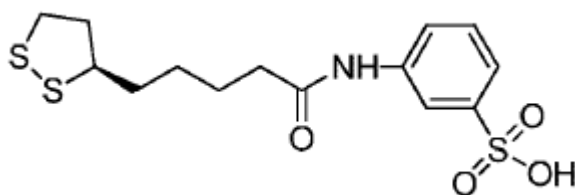
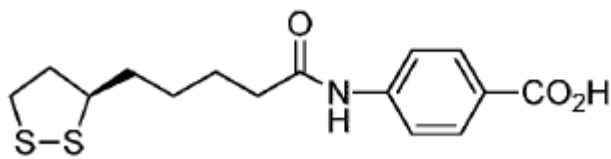
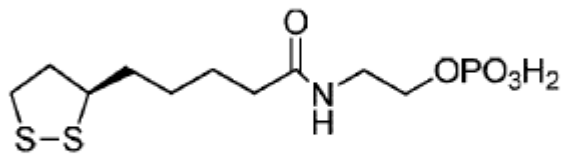
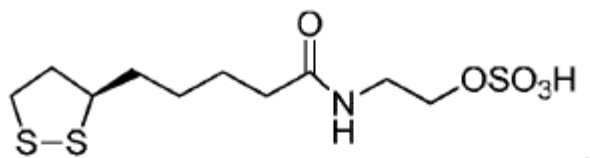
10 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R' es alquilo (C₁-C₃) sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o de la reivindicación 7, en el que X está ausente y R y R' son cada uno alquilo (C₁-C₃) sustituido con un sustituyente ácido seleccionado de -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H y -OPO₃H₂.

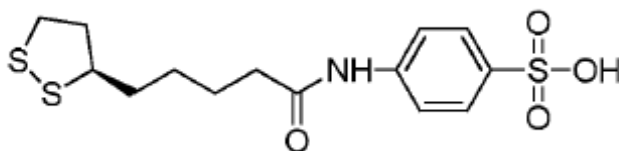
15 9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:







o

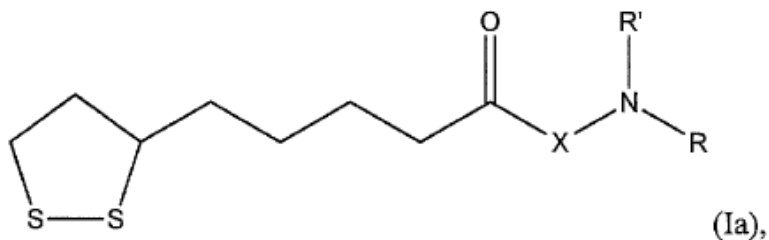


5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición que comprende un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables y uno o más compuestos de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 11. Un compuesto para su uso en el tratamiento de la lesión isquémica o de la lesión por isquemia-reperfusión, en donde:

el compuesto está representado por la Fórmula estructural (Ia):



15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

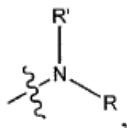
R es alquilo (C₁-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈), y está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en donde el arilo del arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃),

20

ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃);

R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₈), en donde el alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes ácidos seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH; y

5 X es un aminoácido, estando el aminoácido orientado para formar un enlace de amida con



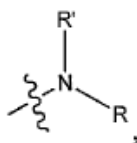
siempre que el compuesto de Fórmula estructural (Ia) no sea *N*-lipoil-glutamilalanina, *N*-lipoil-aspartilglicina o *N*-lipoil-glutamilglicina; o

10 el compuesto es un estereoisómero (*R*)-lipoílico de un compuesto representado por la Fórmula estructural (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el exceso enantiomérico o el exceso diastereomérico del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 90 %; y

15 R es alquilo (C₁-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) y está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en donde el arilo del arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃);

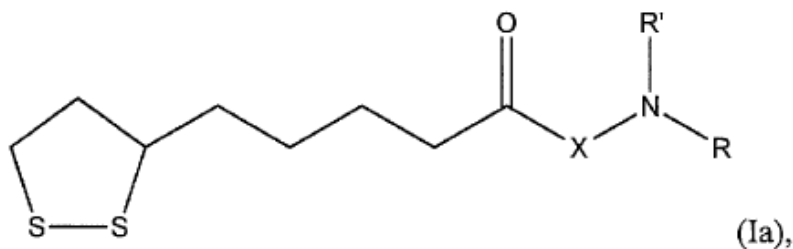
20 R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₈), en donde el alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes ácidos seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH; y

X está ausente o es un aminoácido, estando el aminoácido orientado para formar un enlace de amida con



25 siempre que el compuesto de Fórmula estructural (Ia) no sea *N*-lipoil-glutamilalanina, ácido *N*-lipoil-aspartilglicina, *N*-lipoil-glutamilglicina o ácido 5-(5-(1,2-ditioalan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico.

12. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la lesión isquémica o la lesión por isquemia-reperusión, en donde el compuesto está representado por la Fórmula estructural (Ia):

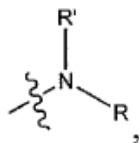


30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

35 R es alquilo (C₁-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈), y está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en donde el arilo del arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃);

40 R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₈), en donde el alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes ácidos seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH; y

X es un aminoácido, estando el aminoácido orientado para formar un enlace de amida con



siempre que el compuesto de Fórmula estructural (Ia) no sea *N*-lipoil-glutamilalanina, *N*-lipoil-aspartilglicina o *N*-

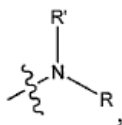
lipoil-glutamilglicina; o

el compuesto es un estereoisómero (*R*)-lipoílico de un compuesto representado por la Fórmula estructural (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el exceso enantiomérico o el exceso diastereomérico del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 90 %; y

5 R es alquilo (C₁-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈), y está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en donde el arilo del arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃).

10 R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₈), en donde el alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes ácidos seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH; y

X está ausente o es un aminoácido, estando el aminoácido orientado para formar un enlace de amida con



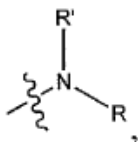
15 siempre que el compuesto de Fórmula estructural (Ia) no sea *N*-lipoil-glutamilalanina, ácido *N*-lipoil-aspartilglicina, *N*-lipoil-glutamilglicina o ácido 5-(5-(1,2-ditioalan-3-il)pentanamido)-2-hidroxibenzoico.

20 13. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 11 o el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que:

25 R es alquilo (C₁-C₁₈), arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈), y está sustituido con al menos un sustituyente ácido seleccionado del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH, en donde el arilo del arilo (C₆-C₁₈) o aril (C₆-C₁₈)-alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halo, alquilo (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), ciano, nitro, alcoxi (C₁-C₃) y tioalquilo (C₁-C₃);

30 R' es hidrógeno o alquilo (C₁-C₁₈), en donde el alquilo (C₁-C₁₈) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes ácidos seleccionados del grupo que consiste en -CO₂H, -SO₃H, -PO₃H₂, -OSO₃H, -OPO₃H₂, -B(OH)₂ y -NHOH; y

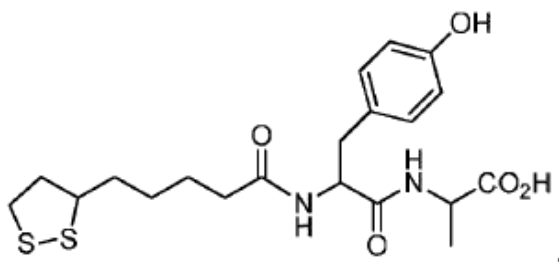
X es un aminoácido, estando el aminoácido orientado para formar un enlace de amida con

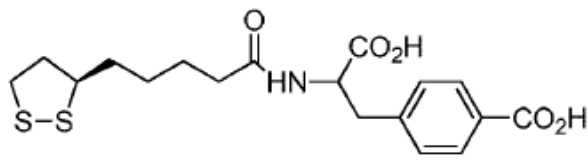
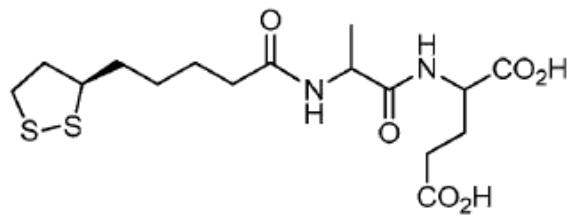
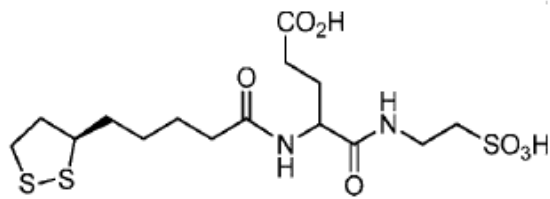
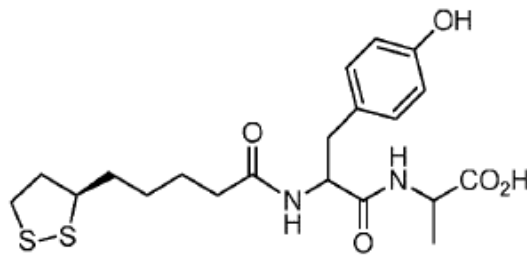
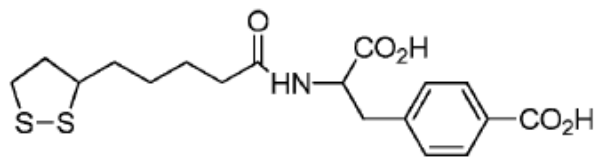
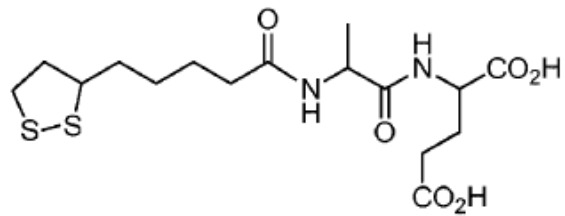
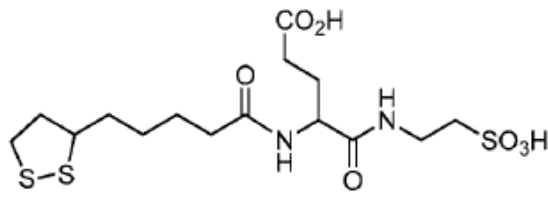


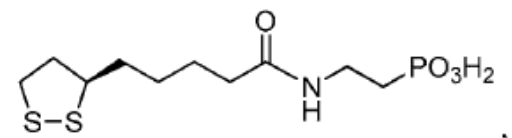
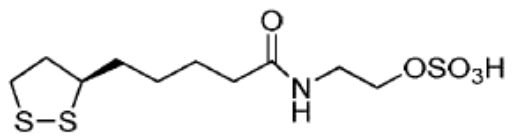
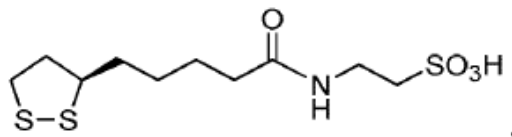
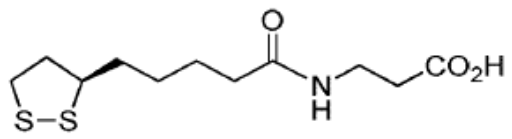
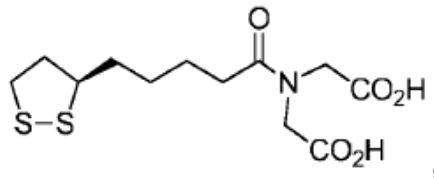
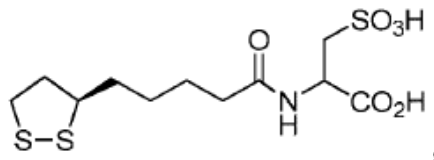
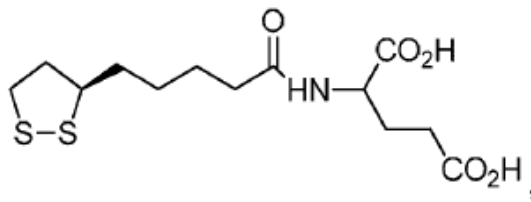
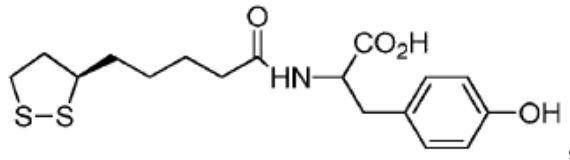
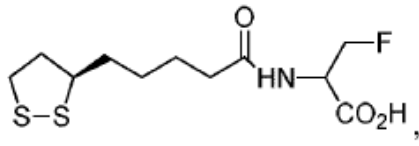
siempre que el compuesto de Fórmula estructural (Ia) no sea *N*-lipoil-glutamilalanina, *N*-lipoil-aspartilglicina o *N*-lipoil-glutamilglicina;

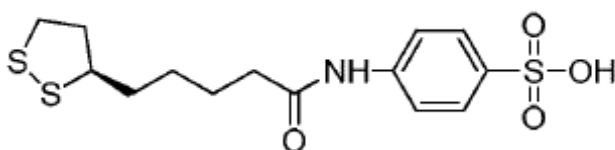
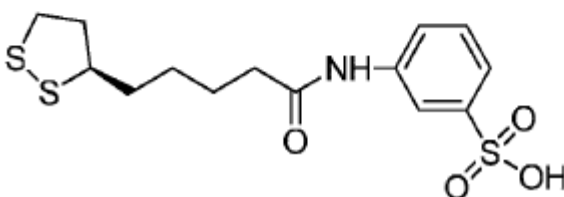
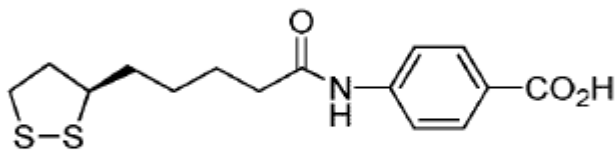
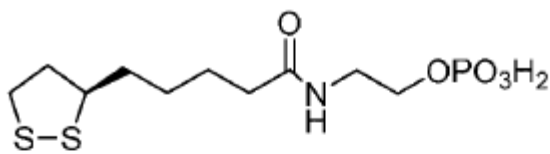
35 opcionalmente en donde el compuesto es un estereoisómero (*R*)-lipoílico de un compuesto representado por la Fórmula estructural (Ia), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el exceso enantiomérico o el exceso diastereomérico del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de al menos el 90 %.

40 14. El compuesto para el uso o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde el compuesto está representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:









o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

15. El compuesto para el uso o el uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde:

10

la lesión por isquemia-reperfusión se selecciona del grupo que consiste en una lesión por isquemia-reperfusión cerebrovascular, una lesión por isquemia-reperfusión renal, una lesión por isquemia-reperfusión hepática, una cardiomiopatía por isquemia-reperfusión, una lesión por isquemia-reperfusión cutánea, una lesión por isquemia-reperfusión intestinal, una lesión por isquemia-reperfusión gástrica, una lesión por isquemia-reperfusión pulmonar, una lesión por isquemia-reperfusión pancreática, una lesión por isquemia-reperfusión del músculo esquelético, una lesión por isquemia-reperfusión del músculo abdominal, una lesión por isquemia-reperfusión de extremidades, colitis por isquemia-reperfusión, una lesión por isquemia-reperfusión mesentérica y una lesión por isquemia-reperfusión silenciosa; o

15

la lesión isquémica es una lesión isquémica de miocardio; o

20

la lesión isquémica es consecuencia de una isquemia seleccionada del grupo que consiste en una isquemia cardiovascular, una isquemia cerebrovascular, una isquemia renal, una isquemia hepática, una cardiomiopatía por isquemia-reperfusión, una isquemia cutánea, una isquemia intestinal, una isquemia gástrica, una isquemia pulmonar, una isquemia pancreática, una isquemia del músculo esquelético, una isquemia del músculo abdominal, una isquemia de extremidades, una colitis por isquemia-reperfusión, una isquemia mesentérica y una isquemia silenciosa; o

25

la lesión por isquemia-reperfusión es una lesión por isquemia-reperfusión de miocardio; o

la lesión isquémica o la lesión por isquemia-reperfusión incluye daño cardíaco perioperatorio; o

30

la lesión por isquemia-reperfusión es una lesión por isquemia-reperfusión renal; o

la lesión isquémica o la lesión por isquemia-reperfusión es consecuencia de una intervención terapéutica, tal como una intervención terapéutica seleccionada del grupo que consiste en una cirugía de injerto de bypass de la arteria coronaria, una cirugía de angioplastia coronaria, una cirugía de trasplante y una cirugía de bypass cardiopulmonar.