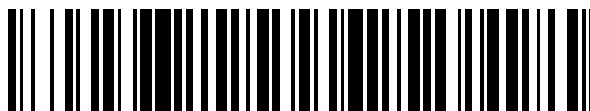


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 554**

51 Int. Cl.:

A61K 31/197 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.12.2010 PCT/US2010/059426**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2011 WO11071995**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2010 E 10836598 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2509596**

54 Título: **Aminoácidos gama para tratamiento de trastornos oculares**

30 Prioridad:

08.12.2009 US 267645 P

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

05.05.2020

73 Titular/es:

**CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY
(100.0%)
10900 Euclid Avenue
Cleveland, OH 44106, US**

72 Inventor/es:

**PALCZEWSKI, KRZYSZTOF;
MAEDA, AKIKO y
GOLCZAK, MARCIN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 758 554 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

Aminoácidos gama para tratamiento de trastornos oculares

Solicitud relacionada

5 Campo técnico

Esta solicitud se refiere a compuestos y métodos para tratar trastornos oculares y/o retinianos que se asocian con expulsión de todo-trans-retinal aberrante en la retina y, más particularmente, a compuestos y métodos para tratar degeneración retiniana y/o trastornos retinianos usando compuestos de amina primaria.

Antecedentes

10 El ciclo retinoide (visual) es una vía enzimática compleja esencial para regeneración del cromóforo visual, 11-cis-retinal, un componente de rodopsina y opsinas cónicas que se someten a activación por la luz en los ojos de vertebrados. El mantenimiento de la visión continua y la conservación de la salud de los fotorreceptores requieren de un suministro continuo adecuado de este aldehído de manera tal que los vertebrados desarrollan el ciclo retinoide para alcanzar este objetivo. La vía opera en ambas células fotorreceptoras y el epitelio pigmentado retiniano (RPE),
15 convirtiéndose todo-trans-retinal de nuevo en 11-cis-retinal mediante varias transformaciones químicas. Mientras que el ciclo retinoide de vertebrados clásico contribuye principalmente a la regeneración de rodopsina en los bastones, la producción de cromóforos basados en RPE65 puede resultar también importante para la función de los conos.

Ante la disponibilidad y/o el procesamiento inadecuado de la vitamina A con respecto al cromóforo visual, la 11-cis-retinal puede afectar de manera adversa la regeneración de rodopsina en vertebrados y conducir a ceguera visual congénita o progresiva en humanos. La inactivación de enzimas no redundantes del ciclo retinoide, por ejemplo, ya sea LRAT que esterifica todo-trans-retinol o la isomerasa retinoide denominada RPE65, producen amaurosis congénita de Leber (LCA), una causa principal de la ceguera hereditaria en niños. LCA es un autosómico recesivo, de activación temprana de distrofia retiniana severa que representa el 5% de todas las distrofias retinianas hereditarias. La insuficiencia de vitamina A en la dieta puede conducir además al deterioro progresivo de la visión y, en última instancia,
20 a la ceguera, un problema principal en los países subdesarrollados.

Mientras que la producción de 11-cis-retinal inadecuada conduce a ceguera congénita en humanos, la acumulación del cromóforo fotoisomerado todo-trans-retinal puede resultar también perjudicial. Tal es el caso cuando este aldehído reactivo no se expulsa de manera eficiente de las membranas internas de los discos de los segmentos externos retinianos. La expulsión de todo-trans-retinal incluye dos etapas: 1) Translocación de todo-trans-retinal a través de las
30 membranas de disco fotorreceptoras por transportador de cassette de unión a ATP 4 (ABCA4), y 2) Reducción de todo-trans-retinal a todo-trans-retinol por retinol deshidrogenasa 8 (RDH8) que se expresa en los segmentos externos de los fotorreceptores, y por RDH12 que se localiza en los segmentos internos de los fotorreceptores.

ABCA4, que se conoce también como ABCR o la proteína del borde, se localiza en el borde de los discos de los fotorreceptores y transfiere todo-trans-retinal desde el interior al exterior de las membranas de disco después de que se libera de los pigmentos visuales. Las mutaciones en ABCA4 pueden causar degeneración macular de Stargardt, distrofia de conos y bastones, o RP recesiva. Además, las mutaciones heterocigóticas en ABCA4 aumentan el riesgo de desarrollo de degeneración macular relacionada con el proceso de envejecimiento. Los conjugados de Di-retinoide-piridino- retiniletanolamina (A2E) y dímero retiniano (RALdi) son los fluorófonos principales de lipofuscinas que se producen de todo-trans-retinal. Incluso en la presencia de un transportador funcional, tanto A2E como RALdi pueden
40 acumularse como una consecuencia del envejecimiento en conjunto con la exposición a la luz y producir efectos tóxicos en células RPE. Los pacientes afectados por degeneración macular relacionada con el proceso de envejecimiento, enfermedad de Stargardt con un gen ABCA4 deshabilitado u otras enfermedades retinianas que se asocian con acumulación de lipofuscina desarrollan degeneración retiniana. Las mutaciones de ABCA4 se vinculan además a un alto riesgo de AMD.

45 A. Maeda et al, divulga (en Journal of Biological Chemistry, vol. 283, no. 39, p. 26684- 93, 25 de julio, 2008) retinopatía en ratones que se induce por expulsión de todo-trans-retinal interrumpida.

Sumario

Esta solicitud se refiere a compuestos de amina primaria según se indica en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno ocular en un sujeto que se asocia con expulsión de todo-trans-retinal aberrante en la retina, o una patología retiniana en un sujeto que se asocia con expulsión de todo-trans-retinal aberrante en el segmento
50 externo de la retina. El trastorno ocular puede incluir, por ejemplo, trastornos retinianos, tales como degeneración retiniana, degeneración macular, incluyendo degeneración macular relacionada con el proceso de envejecimiento, enfermedad de Stargardt, y retinitis pigmentosa.

En una realización, el compuesto de amina primaria se usa para el tratamiento de trastorno ocular en la que el trastorno ocular es una degeneración macular o enfermedad de Stargardt. En una realización, el compuesto de amina primaria se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, y mezclas racémicas de estos. En una realización, el compuesto de amina primaria que se administra al sujeto incluye menos de aproximadamente 1% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y más de aproximadamente 99% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico. En una realización, el compuesto de amina primaria que se administra al sujeto incluye menos de aproximadamente 1% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y más de aproximadamente 99% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico.

En una realización, el compuesto de amina primaria una vez que se administra al sujeto forma una base de Schiff reversible con el todo-trans-retinal sin afectar de manera adversa el rendimiento del ciclo retinoide normal; el compuesto de amina primaria cuando se administra a un ratón $Rdh8^{-/-}$ y $Abca4^{-/-}$ aumenta el resultado de la tomografía de coherencia óptica del ratón a al menos aproximadamente 2,5, lo que refleja severidad en la morfología retiniana, y aumenta la cantidad de 11-cis-retinal en al menos aproximadamente el 30% en comparación con el animal de control sin tratar; en la que el compuesto de amina primaria no es un anestésico local, que incluye una amina aromática que demuestra bloqueo del canal de sodio cuando se administra al sujeto.

En un aspecto de la solicitud, el compuesto de amina primaria no inhibe la actividad enzimática de RPE65 o cualquiera de las otras proteínas que se involucran en el metabolismo retinoide en el ojo del sujeto. Los compuestos de amina primaria pueden reducir la formación de A2E y/o dímero retiniano en la retina del sujeto y promover la producción de 11-cis-retinal en el sujeto. El compuesto de amina primaria no induce ceguera nocturna.

El compuesto de amina primaria puede tener un peso molecular menor que aproximadamente 500 y puede suministrarse al sujeto mediante al menos una de administración tópica, administración sistémica, inyección intravítrea y/o suministro intraocular.

La amina primaria puede proporcionarse en una preparación ocular para suministro sostenido.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una ilustración esquemática del ciclo visual.

La Fig. 2 es una ilustración esquemática del flujo de retinoides y expulsión de todo-trans-retinal en el ciclo visual.

Las Figs. 3A-B ilustran los espectros UV/Vis para compuestos de amina primaria activa e inactiva de acuerdo con un aspecto de la solicitud.

Las Figs. 4A-B ilustran los espectros UV/Vis para compuestos de amina primaria activa e inactiva de acuerdo con un aspecto de la solicitud.

La Fig. 5 ilustra los espectros UV/Vis para un compuesto de amina primaria activa de acuerdo con un aspecto de la invención.

La Fig. 6 ilustra un cromatograma de separación por HPLC de retinoides.

La Fig. 7 ilustra un espectro MS/MS de fragmentos de retinil imina en los ojos de ratones.

La Fig. 8 ilustra imágenes SD-OCT de retinas de ratones WT y $Rdh8^{-/-}$ $Abca4^{-/-}$.

La Fig. 9 ilustra imágenes OCT que muestran los resultados de las retinas.

Descripción detallada

Por conveniencia, determinados términos que se emplean en la memoria, ejemplos, y reivindicaciones adjuntas se recolectan en la presente. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado según se comprende comúnmente por una persona de capacidad ordinaria en la técnica a la que esta solicitud corresponde.

Los artículos “un” y “una” se usan en la presente para hacer referencia a uno o más de uno (a saber, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” se refiere a un elemento o más de un elemento.

Las expresiones “que comprende”, “comprendiendo”, “que incluye”, “que tiene”, y “teniendo” se usan en el sentido inclusivo, abierto, haciendo referencia a que se pueden incluir elementos adicionales. Las expresiones “tal como”, “por ejemplo”, según se usan en la presente no son limitantes y se incluyen con fines ilustrativos solamente. “Que incluye” e “incluyendo pero sin limitación” se usan de manera indistinta.

El término “o” según se usa en la presente debería comprenderse como referido a “y/o”, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

5 Se tendrá en cuenta que la estructura de algunos de los compuestos de la solicitud incluye átomos de carbono asimétricos (quirales). Se comprenderá de manera acorde que los isómeros que surgen de dicha asimetría se incluyen en el alcance de la invención, a menos que se indique lo contrario. Tales isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis controlada estereoquímicamente. Los compuestos de esta solicitud pueden existir en forma estereoisomérica, pueden producirse, por lo tanto, como estereoisómeros individuales o como mezclas.

10 El término “isomerismo” se refiere a compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión a sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares de uno con respecto al otro se denominan “diastereoisómeros”, y los estereoisómeros que son imágenes especulares que no pueden superponerse se denominan “enantiómeros”, o algunas veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono que se une a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina un “centro quiral”.

15 La expresión “isómero quiral” se refiere a un compuesto con al menos un centro quiral. Tiene dos formas enantioméricas de quiralidad opuesta y puede existir ya sea como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene cantidades equivalentes de formas enantioméricas individuales de quiralidad opuesta se denomina una “mezcla racémica”. Un compuesto que tiene más de un centro quiral tiene $2n-1$ pares enantioméricos, donde n es el número de centros quirales. Los compuestos con más de un centro quiral pueden existir ya sea como un diastereoisómero individual o como una mezcla de diastereoisómeros, que se denomina una “mezcla diastereoisomérica”. Cuando se presenta un centro quiral, un estereoisómero puede caracterizarse por la configuración absoluta (R o S) de ese centro quiral. La configuración absoluta se refiere a la disposición en el espacio de los sustituyentes que se fijan al centro quiral. Los sustituyentes que se fijan al centro quiral bajo consideración se clasifican de acuerdo con la regla de secuencia de Cahn, Ingold y Prelog. (Cahn et al, Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn y Ingold, J Chem. Soc. 1951 (Londres), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J., Chem. Educ. 1964, 41, 116).

20 La expresión “isómeros geométricos” se refieren a los diastereoisómeros que deben su existencia a rotación impedida alrededor de enlaces dobles. Estas configuraciones se diferencian en sus nombres por los prefijos cis y trans, o Z y E, que indican que los grupos se encuentran en el mismo lado, o en el lado opuesto, del enlace doble en la molécula de acuerdo con las reglas de Cahn, Ingold y Prelog.

25 Además, las estructuras y otros compuestos que se analizan en esta solicitud incluyen todos atropisómeros de estos. Los “atropisómeros” son un tipo de estereoisómeros en los que los átomos de dos isómeros se disponen de manera diferente en el espacio. Los atropisómeros deben su existencia a una rotación restringida que se origina por impedimento de rotación de grandes grupos alrededor de un enlace central. Dichos atropisómeros existen normalmente como una mezcla, sin embargo, como un resultado de recientes avances en las técnicas de cromatografía, ha resultado posible separar mezclas de dos atropisómeros en casos selectos.

30 Las expresiones “polimorfos cristalinos” o “polimorfos” o “formas cristalinas” se refieren a estructuras de cristal en las que un compuesto (o sal o solvato de este) puede cristalizar en disposiciones de empaquetamientos de cristal diferentes, la totalidad de los cuales tienen la misma composición elemental. Formas cristalinas diferentes tienen normalmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, dureza y densidad, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, tasa de cristalización, temperatura de almacenamiento, y otros factores pueden originar una forma cristalina dominante. Los polimorfos cristalinos de los compuestos pueden prepararse mediante cristalización en condiciones diferentes.

35 El término “derivado” se refiere a compuestos que tienen una estructura de núcleo común, y que se sustituyen con diversos grupos según se describe en la presente. Por ejemplo, todos los compuestos que se representan por la fórmula I son aminas primarias y tienen la fórmula I como un núcleo común.

40 El término “bioisómero” se refiere a un compuesto que resulta del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con otro átomo o grupo de átomos, generalmente similar. El objetivo de un reemplazo bioisostérico consiste en crear un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares con respecto al compuesto original. El reemplazo bioisostérico puede ser de base fisicoquímica o topológica. Ejemplos de bioisómeros de ácido carboxílico incluyen acilsulfonamidas, tetrazoles, sulfonatos, y fosfonatos. Véase, por ejemplo, Patani y LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176 (1996).

45 Las frases “administración parenteral” y “administrado de manera parenteral” se refieren a modos de administración diferentes con respecto a la administración entérica o tópica, tales como inyecciones, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intrapleural, intravascular, intrapericárdica, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e inyección intraesternal e infusión.

5 El término "tratamiento" se refiere a la inhibición de una enfermedad, trastorno o condición en un sujeto, por ejemplo, impidiendo su progreso; y alivio de la enfermedad, trastorno o condición, por ejemplo, causando regresión de la enfermedad, trastorno y/o condición. Tratar la enfermedad o condición incluye aliviar al menos un síntoma de la enfermedad o condición en particular, incluso si la fisiopatología subyacente no se afecta.

10 La expresión "que impide" se refiere a detener una enfermedad, trastorno o condición en cuanto a su ocurrencia en un sujeto, que puede encontrarse predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o condición pero que todavía no ha sido diagnosticado por tenerla. Impedir una condición relacionada con una enfermedad incluye detener la condición en cuanto a su ocurrencia después de que la enfermedad ha sido diagnosticada pero antes de que la condición haya sido diagnosticada.

15 La expresión una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación que contiene los compuestos divulgados en una forma adecuada para administración a un sujeto. La composición farmacéutica puede encontrarse a granel o en forma de dosis por unidad. La forma de dosis por unidad es cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba única en un inhalador en aerosol, o un vial. La cantidad de ingrediente activo (por ejemplo, una formulación del compuesto divulgado o sales de este) en una dosis por unidad de composición es una cantidad efectiva y varía de acuerdo con el tratamiento particular involucrado. Una persona experta en la técnica apreciará que resulta necesario algunas veces el realizar variaciones de rutina con respecto a la dosis lo que depende de la edad y la condición del paciente. La dosis dependerá además de la vía de administración. Una diversidad de vías se contempla, incluyendo, oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, y similares. Las formas de dosis para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. En una realización preferida, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquiera de los conservantes, reguladores, o propulsores que se requieren.

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

30 La expresión "liberación inmediata" se refiere a una liberación de compuesto de una forma de dosis en un período de tiempo relativamente breve, de manera general, de hasta aproximadamente 60 minutos. La expresión "liberación modificada" se define para incluir liberación demorada, liberación extendida, y liberación por pulsos. La expresión "liberación por pulsos" se define como una serie de liberaciones de fármaco de una forma de dosis. La expresión "liberación sostenida" o "liberación extendida" se define como una liberación continua de un compuesto de una forma de dosis durante un período prolongado.

35 La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a composiciones, polímeros y otros materiales y/o formas de dosis que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas, u otro problema o complicación, acorde on una relación riesgo/beneficio razonable.

40 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a materiales, composiciones o vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulamiento, involucrados en portar o transportar cualquier composición objeto de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una composición objeto y no perjudicial para el paciente. En determinadas realizaciones, un vehículo farmacéuticamente aceptable no es pirogénico. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, como la glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones reguladoras de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas que se emplean en formulaciones farmacéuticas.

Los compuestos de la solicitud son capaces de formar sales adicionales. La totalidad de estas formas se contemplan además dentro del alcance de las reivindicaciones.

55 La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica conveniente del compuesto original. Por ejemplo, la sal puede ser una sal de adición de ácido. Una realización de una sal de adición de ácido es una sal hidrocioruro.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden sintetizarse de un compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. De manera general, dichas sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; de manera general, se prefieren los medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18va. ed. (Mack Publishing Company, 1990). Por ejemplo, las sales pueden incluir, pero sin limitación, las sales hidrocioruro y acetato de los compuestos alifáticos que contienen amina, que contienen hidroxilamina y que contienen imina de la presente invención.

5
10 Debería comprenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) según se definen en la presente, de la misma sal.

Los compuestos que se describen en la presente pueden prepararse además como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de función de ácido carboxílico en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, un metilo, etilo, u otro éster. Además, un grupo alcohol en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, un acetato, propionato, u otro éster.

Los compuestos que se describen en la presente pueden prepararse además como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan de manera indistinta en la presente y se refieren a cualquier compuesto, que libera un fármaco original activo *in vivo*. Debido a que se conoce que los profármacos mejoran numerosas cualidades convenientes de los productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden suministrarse en forma de profármaco. De este modo, la presente solicitud se dirige a incluir profármacos de los compuestos, métodos de suministro de estos y composiciones que los contienen que se reivindican actualmente. Los "profármacos" se dirigen a incluir cualquiera de los vehículos unidos covalentemente que liberan un fármaco original activo *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales que se presentan en el compuesto de manera tal que las modificaciones se cortan, ya sea en manipulación de rutina o *in vivo*, con respecto al compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos que se describen en la presente en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo se une a cualquier grupo que puede cortarse *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxilo libre o carbonilo libre, respectivamente.

20
25
30 Ejemplos de profármacos incluyen ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos, y derivados de benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster (por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo) bases N-Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres enólicos de cetona y grupos funcionales aldehído en compuestos de Fórmula I y similares (por ejemplo, Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985)).

35
40 La expresión "grupo protector" se refiere a un agrupamiento de átomos que cuando se fijan a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o impide la reactividad. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Green y Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, (Wiley, 2da. ed. 1991); Harrison y Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); y Kocienski, Protecting Groups, (Verlag, 3ra. ed. 2003).

45 La expresión "grupo protector amino" se refiere a un grupo funcional que convierte una amina, amida u otra fracción que contiene nitrógeno en un grupo químico diferente que es sustancialmente inerte a las condiciones de una reacción química en particular. Los grupos protectores amino pueden retirarse de manera fácil y selectiva con buen rendimiento en condiciones que no afectan a otros grupos funcionales de la molécula. Ejemplos de grupos protectores amino incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, bencilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, t-butiloxicarbonilo (Boc), p-metoxibencilo, metoximetilo, tosilo, trifluoroacetilo, trimetilsililo (TMS), fluorenil-metiloxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, 1-metil-1-(4-bifenilil) etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (CBZ), 2-trimetilsililetanosulfonilo (SES), trilito y grupos trilito sustituidos, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), nitro-veratriloxicarbonilo (NVOC) y similares. Otros grupos protectores amino pueden identificarse por aquellos expertos en la técnica.

50 Los grupos protectores hidroxilo representativos incluyen aquellos en los que el grupo hidroxilo se encuentra acilado o alquilado tales como bencilo y trilitéres, así como alquiléres, tetrahidropiraniéres, trialkilsililéres y aliléres.

De manera adicional, las sales de los compuestos que se describen en la presente pueden existir ya sea en forma hidratada o deshidratada (el anhidro) o como solvatos con otras moléculas de disolvente. Ejemplos no limitantes de hidratos incluyen monohidratos, dihidratos, etc. Ejemplos no limitantes de solvatos incluyen solvatos de etanol, solvatos de acetona, etc.

55 El término "solvatos" se refiere a formas de adición de disolventes que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienden a atrapar una proporción molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo, un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato que

se forma es un hidrato; cuando el disolvente es alcohol, el solvato que se forma es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua retiene su estado molecular como H₂O, siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos.

5 Los compuestos, sales y profármacos que se describen en la presente pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina e isómeros geométricos y mezclas de estos. Todas dichas formas tautoméricas se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, predomina normalmente un tautómero. Aunque se puede describir un tautómero, la presente solicitud incluye todos los tautómeros de los presentes compuestos. Un tautómero es uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica a otra. Esta reacción da como resultado la migración formal de un átomo de hidrógeno acompañado por un intercambio de enlaces dobles conjugados adyacentes. En soluciones donde la tautomerización resulta posible, se alcanzará un equilibrio químico de los tautómeros. La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo temperatura, disolvente y pH. El concepto de tautómeros que son interconvertibles por tautomerizaciones se denomina tautomerismo.

De los diversos tipos de tautomerismo que son posibles, dos se observan comúnmente. En el tautomerismo cetoenólico se produce un cambio simultáneo de electrones y un átomo de hidrógeno.

Las tautomerizaciones pueden catalizarse por: Base: 1. deprotonación; 2. formación de un anión deslocalizado (por ejemplo, un enolato); 3. protonación en una posición diferente del anión; Ácido: 1. protonación; 2. formación de un catión deslocalizado; 3. deprotonación en una posición diferente adyacente con respecto al catión.

El término "análogo" se refiere a un compuesto químico que es similar de manera estructural a otro, pero difiere ligeramente en cuanto a composición (como en el reemplazo de un átomo por un átomo de un elemento diferente o en la presencia de un grupo funcional particular, o el reemplazo de un grupo funcional por otro grupo funcional). De este modo, un análogo es un compuesto que es similar o comparable en función y apariencia, pero no en estructura u origen con respecto al compuesto de referencia.

Un "paciente", "sujeto" o "huésped" para tratar por el método objeto puede referirse a ya sea un ser humano o animal no humano, tales como primates, mamíferos y vertebrados.

La expresión tratamiento "profiláctico o terapéutico" se refiere a la administración al huésped de una o más de las composiciones objeto. Si se administra antes de la manifestación clínica de la condición no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del animal huésped), entonces el tratamiento es profiláctico, a saber, protege al huésped contra el desarrollo de la condición no deseada, mientras que si se administra después de la manifestación de la condición no deseada, el tratamiento es terapéutico (a saber, se dirige a disminuir, mejorar, o estabilizar la condición no deseada existente o los efectos secundarios de esta).

Las expresiones "agente terapéutico", "fármaco", "medicamento" y "sustancia bioactiva" se refieren a moléculas y otros agentes que son sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúan de manera local o sistémica en un paciente o sujeto para tratar una enfermedad o condición, tal como la degeneración retiniana u otras formas de enfermedad retiniana cuya etiología incluye expulsión de todo-trans-retinal aberrante. Las expresiones incluyen sin limitación sales farmacéuticamente aceptables de estos y profármacos. Dichos agentes pueden ser ácidos, básicos, o sales; pueden ser moléculas neutras, moléculas polares, o complejos moleculares capaces de unirse con hidrógeno; pueden ser profármacos en forma de éteres, ésteres, amidas y similares que se activan biológicamente cuando se administran a un paciente o sujeto.

La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" es una expresión que se reconoce en la técnica. En determinadas realizaciones, la expresión se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que, cuando se incorpora a un polímero, produce algún efecto conveniente con una relación riesgo/beneficio razonable que puede aplicarse a cualquier tratamiento médico. En determinadas realizaciones, la expresión se refiere a esa cantidad necesaria o suficiente para eliminar, reducir o mantener una diana de un régimen terapéutico en particular. La cantidad efectiva puede variar lo que depende de factores tales como la enfermedad o la condición que se trata, los constructos dirigidos particulares que se administran, el tamaño del sujeto o la severidad de la enfermedad o condición. Una persona de capacidad ordinaria en la técnica puede determinar empíricamente la cantidad efectiva de un compuesto particular sin necesidad de experimentación excesiva. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente terapéutico para su uso *in vivo* dependerá probablemente de un número de factores, incluyendo: la tasa de liberación de un agente de una matriz polimérica, que dependerá en parte de las características químicas y físicas del polímero; la identidad del agente; el modo y método de administración; y cualquiera de los otros materiales que se incorporan en la matriz polimérica de manera adicional al agente.

55 El término "ED50" se refiere a la dosis de un fármaco que produce el 50% de su respuesta o efecto máximo, o, de manera alternativa, la dosis, que produce una respuesta predeterminada en el 50% de los sujetos o preparaciones de prueba. El término "LD50" se refiere a la dosis de un fármaco, que es letal en el 50% de los sujetos de prueba. La expresión "índice terapéutico" se refiere al índice terapéutico de un fármaco, que se define como LD50/ED50.

El término "sustituido" según se usa en la presente, se refiere a que uno cualquiera o más de los hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que la valencia normal del átomo designado no se exceda, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando el sustituyente es ceto (a saber, =O), se reemplazan luego 2 hidrógenos en el átomo. Los enlaces de doble anillo, según se usan en la presente, son enlaces dobles que se forman entre dos átomos de anillos adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N, o N=N).

Con respecto a cualquiera de los compuestos químicos, la presente solicitud se dirige a incluir todos los isótopos de átomos que ocurren en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero números de masa diferentes. A modo de ejemplo, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Cuando se muestra que un enlace con respecto a un sustituyente atraviesa un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se enumera sin indicar el átomo por el cual dicho sustituyente se une con el resto del compuesto de una fórmula dada, luego cada sustituyente puede unirse por cualquier átomo en dicho sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten, pero solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Cuando un átomo o una fracción química se continúan con un rango numérico suscrito (por ejemplo, C₁₋₆), la invención se dirige a abarcar cada número en el rango, así como todos los rangos intermedios. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" se refiere a que incluye grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 y 5-6 carbonos.

Según se usa en la presente, "alquilo" se dirige a incluir tanto grupos ramificados (por ejemplo, isopropilo, tert-butilo, isobutilo), de cadena lineal, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo), y cicloalquilo (por ejemplo, alicíclico) (por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. Dichos grupos hidrocarbonados alifáticos tienen un número específico de átomos de carbono. Por ejemplo, el alquilo C₁₋₆ se dirige a incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Según se usa en la presente, "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena principal de la cadena de carbono. "Alquilo" incluye además grupos alquilo que tienen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más átomos de carbono de la cadena principal de hidrocarburos. En determinadas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene seis átomos de carbono o menos en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₆ para cadena lineal, C₃-C₆ para cadena ramificada), por ejemplo, cuatro o menos. Asimismo, determinados cicloalquilos tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura de anillo, tales como cinco o seis carbonos en la estructura de anillo.

La expresión "alquilos sustituidos" se refiere a fracciones de alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal de hidrocarburos. Dichos sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarbonilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o una fracción aromática o heteroaromática. Los cicloalquilos pueden sustituirse de manera adicional, por ejemplo, con los sustituyentes que se describen anteriormente. Una fracción "alquilarilo" o una "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)).

Según se usa en la presente, "alquenilo" se dirige a incluir cadenas de hidrocarburos de ya sea configuración lineal o ramificada que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono que se producen en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, alquenilo C₂₋₆ se dirige a incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo y propenilo.

Según se usa en la presente, "alquinilo" se dirige a incluir cadenas de hidrocarburos de ya sea configuración lineal o ramificada que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono que se producen en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, alquinilo C₂₋₆ se dirige a incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquinilo incluyen, pero sin limitación, etinilo y propinilo.

Además, "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo" se dirigen a incluir fracciones que son diradicales, a saber, que tienen dos puntos de fijación. Un ejemplo no limitante de una fracción de alquilo como tal que es un diradical es --CH₂CH₂--, a saber, un grupo alquilo C₂ que se une covalentemente mediante cada átomo de carbono terminal al resto de la molécula.

"Arilo" incluye grupos con aromaticidad, incluyendo grupos aromáticos "no conjugados" de 5 y 6 miembros, o de un solo anillo que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, así como sistemas "conjugados" o multicíclicos con al menos un anillo aromático. Ejemplos de grupos arilo incluyen benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Además, el

término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxfenilo, quinolina, isoquinolina, naftirina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina o indolizina. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo pueden denominarse también "arilheterociclos", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede sustituirse en una o más posiciones de anillo con dichos sustituyentes según se describe anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una fracción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo pueden fusionarse también o unirse con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos, de manera tal que se forma un sistema multicíclico (por ejemplo, tetralina, metilendioxfenilo).

Las expresiones "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" incluyen estructuras de anillo cerrado, por ejemplo, de 3 a 10 o de 4 a 7 miembros de anillos que incluyen uno o más heteroátomos. "Heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Ejemplos de heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

Los grupos heterociclilo pueden estar saturados o insaturados e incluyen pirrolidina, oxolano, tiolano, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultamas y sultonas. Los grupos heterocíclicos tales como pirrol y furano pueden tener un carácter aromático. Estos incluyen estructuras de anillos fusionados como quinolina e isoquinolina. Otros ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen piridina y purina. El anillo heterocíclico puede sustituirse en una o más posiciones con dichos sustituyentes según se describe anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxi, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo o una fracción aromática o heteroaromática. Los grupos heterocíclicos pueden sustituirse también en uno o más átomos constituyentes con, por ejemplo, un alquilo inferior, un alquenilo inferior, un alquilo inferior, un alcoxi inferior, un alquiltio inferior, un alquilamino inferior, un alquilcarboxilo inferior, un nitro, un hidroxilo, $-CF_3$ o $-CN$, o similares.

Según se usa en la presente, "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. "Contraión" se usa para representar una especie pequeña, cargada negativamente, tal como fluoruro, cloruro, bromuro, yoduro, hidróxido, acetato y sulfato.

"Compuesto estable" y "estructura estable" se dirigen a indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento, y según sea apropiado, la purificación de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Compuesto libre" se usa en la presente para describir un compuesto en el estado no unido.

"Coeficiente de extinción" es una constante que se usa en la Ley de Beer-Lambert que relaciona la concentración de sustancia que se mide (en moles) con respecto a la absorbancia de la sustancia en solución (qué tan bien la sustancia en solución bloquea la luz que se proyecta a través de esta para que no salga por el otro lado). Es un indicador de cuánta luz absorbe un compuesto a una longitud de onda en particular.

En la memoria, las formas singulares incluyen también el plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A lo largo de la descripción, donde las composiciones se describen como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes que se indican. De manera similar, donde los métodos o procesos se describen como que tienen, incluyen o comprenden etapas específicas del proceso, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento que se indican. Además, debería comprenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones son irrelevantes mientras la invención permanezca operativa. Además, dos o más etapas o acciones pueden realizarse simultáneamente.

"Molécula pequeña" se refiere a una molécula, que tiene un peso molecular menor que aproximadamente 2000 amu, o menor que aproximadamente 1000 amu, e incluso menor que aproximadamente 500 amu.

Todos los porcentajes y proporciones que se usan en la presente, a menos que se indique lo contrario, son en peso.

El término "retina" se refiere a una región del sistema nervioso central con aproximadamente 150 millones de neuronas. Se localiza en la parte posterior del ojo donde descansa sobre un tejido epitelial especializado que se denomina epitelio pigmentado retiniano o RPE. La retina inicia la primera etapa del procesamiento visual mediante la transducción de estímulos visuales en neuronas especializadas llamadas "fotorreceptores". Sus resultados sinápticos se procesan por

redes neuronales elaboradas en la retina y se transmiten luego al cerebro. La retina ha desarrollado dos clases especializadas de fotorreceptores para operar bajo un amplio rango de condiciones de luz. Los fotorreceptores "bastones" transducen imágenes visuales en condiciones de poca luz y median la visión acromática. Los fotorreceptores "conos" transducen imágenes visuales en condiciones de luz tenue a brillante y median tanto la visión en color como la visión de alta agudeza.

Cada fotorreceptor se encuentra compartimentado en dos regiones llamadas segmento "externo" e "interno". El segmento interno es el cuerpo celular neuronal que contiene el núcleo celular. El segmento interno sobrevive durante toda la vida ante la ausencia de enfermedad retiniana. El segmento externo es la región donde se concentran las moléculas de pigmento visual sensibles a la luz en un conjunto denso de estructuras de membrana apiladas. Parte del segmento externo se libera habitualmente y vuelve a crecer en un proceso diurno que se denomina renovación del segmento externo. Los segmentos externos que se liberan son ingeridos y metabolizados por células RPE.

El término "mácula" se refiere a la región central de la retina, que contiene la fovea donde las imágenes visuales se procesan por conos largos y delgados en alto detalle espacial ("agudeza visual"). La "degeneración macular" es una forma de neurodegeneración retinal, que ataca la mácula y destruye la visión de alta agudeza en el centro del campo visual. AMD puede encontrarse en una "forma seca" caracterizada por gránulos lisosomales residuales que se denominan lipofuscina en células RPE, y por depósitos extracelulares que se denominan "drusas". Las drusas contienen productos de desecho celular excretados por las células RPE. La "lipofuscina" y las drusas pueden detectarse clínicamente por oftalmólogos y cuantificarse usando técnicas de fluorescencia. Pueden ser los primeros signos clínicos de degeneración macular.

La lipofuscina contiene agregaciones de A2E. La lipofuscina se acumula en las células RPE y las envenena mediante mecanismos múltiples que se conocen. A medida que las células RPE se envenenan, sus actividades bioquímicas disminuyen y los fotorreceptores comienzan a degenerar. Las drusas extracelulares pueden comprometer las células RPE de manera adicional al interferir con su suministro de nutrientes vasculares. Las drusas desencadenan además procesos inflamatorios, lo que conduce a invasiones neovasculares coroidales de la mácula en un paciente sobre diez que progresa a AMD de forma húmeda. Tanto la forma seca como la húmeda progresan hacia la ceguera.

El término "ERG" es un acrónimo de electroretinograma, que es la medición del potencial del campo eléctrico que se emite por las neuronas retinianas durante su respuesta a un estímulo de luz que se define experimentalmente. ERG es una medición no invasiva, que puede realizarse en ya sea sujetos vivos (humanos o animales) o en un ojo hemiseccionado en solución que ha sido retirado quirúrgicamente de un animal vivo.

El término "RAL" significa retinaldehído. "RAL libre" se define como RAL que no se une a una proteína del ciclo visual. Los términos "trans-RAL" y "todo-trans-RAL" se usan de manera indistinta y significan todo-trans-retinaldehído.

La presente solicitud se refiere a compuestos de amina primaria de acuerdo con las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de un trastorno ocular en un sujeto que se asocia con expulsión de todo-trans-retinal aberrante en la retina. El trastorno ocular puede incluir, por ejemplo, trastornos retinianos, tales como degeneración macular, incluyendo degeneración macular relacionada con el proceso de envejecimiento, enfermedad de Stargardt y retinitis pigmentosa. Las Figs. 1 y 2 muestran el flujo de retinoides en el ciclo visual, incluyendo la condensación de todo-trans-RAL y la expulsión de todo-trans-RAL. Después de que 11-cis-retinal se une a la opsina de la rodopsina, el cromóforo visual que resulta 11-cis-retinilideno se fotoisomeriza a todo-trans-retinilideno, el precursor o todo-trans-RAL que se libera más tarde. La mayoría de todo-trans-RAL se disocia de la opsina en el citoplasma antes de que se reduzca a todo-trans-retinol por RDHs incluyendo RDH8. La fracción de todo-trans-RAL que se disocia en lúmenes de disco se transporta por ABCA4 antes de reducirse. De este modo, los productos de condensación pueden generarse tanto dentro de los lúmenes de disco como en el citoplasma antes de reducirse.

Se descubrió que todo-trans-RAL que ha escapado del secuestro por opsinas en los segmentos externos de fotorreceptores de la retina es tóxico para las células de la retina y esa expulsión de todo trans-RAL aberrante de la membrana interna del disco a la membrana externa del disco puede causar degeneración retiniana. El mecanismo de toxicidad todo-trans-RAL puede incluir permeabilidad de membrana plasmática y envenenamiento mitocondrial que conduce a la activación de caspasas y muerte celular asociada a las mitocondrias.

De acuerdo con una realización de la aplicación, los compuestos de amina primaria pueden formar bases de Schiff reversibles con todo-trans-RAL libre, que se ha escapado del secuestro en los segmentos externos de fotorreceptores de la retina sin afectar de manera adversa el ciclo retinoide normal. La formación de una base de Schiff reversible entre RAL y los compuestos de amina primaria que se describen en la presente puede controlar o modular los niveles de todo-trans-RAL en la retina e impedir la degeneración retiniana. La estabilidad de las bases de Schiff que se forman entre los compuestos de amina primaria y el RAL libre en condiciones fisiológicas de la retina se pueden usar para determinar la eficacia de estos compuestos en el tratamiento del trastorno ocular. La estabilidad de las bases de Schiff formadas a partir de los compuestos de amina primaria debería ser tal que el nivel de RAL libre en la retina se reduce a un nivel que es efectivo para mitigar la degeneración retiniana pero que no perjudica el ciclo retinoide normal.

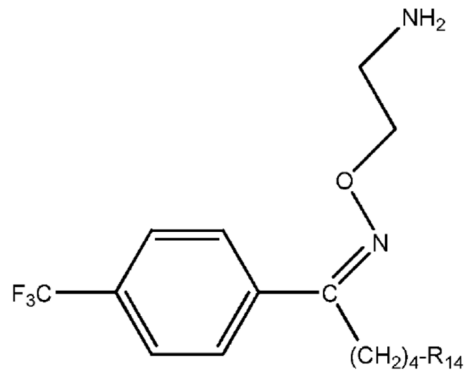
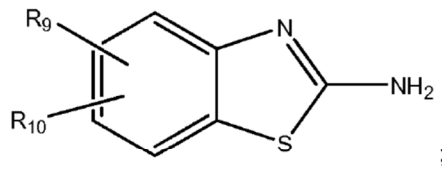
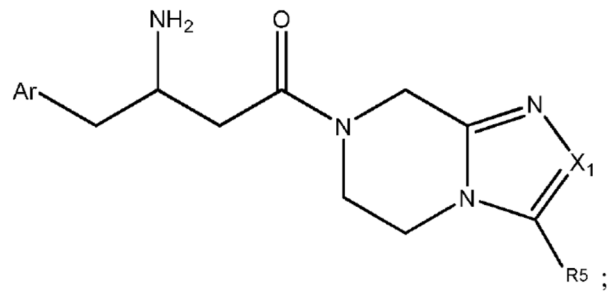
5 Los compuestos de amina primaria que pueden formar bases estables de Schiff con todo-trans-RAL en condiciones fisiológicas de la retina y que pueden inhibir la degeneración retiniana una vez que se administra a un sujeto pueden seleccionarse usando un ensayo *in vitro* que mide la capacidad de un compuesto de amina primaria para formar una base de Schiff con la retina en condiciones fisiológicas de la retina y en ensayos *in vivo* que miden, respectivamente, la formación de 11-cis-retinal y los resultados de la tomografía de coherencia óptica de retinas de ratones *Rdh8^{-/-} Abca4^{-/-}*. Los compuestos de amina primaria que forman una base de Schiff con todo-trans-RAL o su metabolito en condiciones fisiológicas de la retina y que cuando se administran a un ratón *Rdh8^{-/-} Abca4^{-/-}* aumentan los resultados de la tomografía de coherencia óptica del ratón a al menos aproximadamente 2,5 y aumentan la cantidad de 11-cis-retinal en al menos aproximadamente 30% en comparación con los animales de control sin tratar son efectivos para tratar la degeneración retiniana en un sujeto que se asocia con expulsión de todo-trans-RAL aberrante. Los compuestos de amina primaria que no forman una base de Schiff con todo-trans-RAL o su metabolito en condiciones fisiológicas de la retina o que cuando se administran a un ratón *Rdh8^{-/-} Abca4^{-/-}* no aumentan los resultados de la tomografía de coherencia óptica del ratón a al menos aproximadamente 2,5 y no aumentan la cantidad de 11-cis-retinal al menos aproximadamente 30% en comparación con el animal de control sin tratar, demostraron no ser efectivos para tratar la degeneración retiniana en un sujeto que se asocia con expulsión de todo-trans-RAL aberrante. Además, la eficacia terapéutica de los compuestos de amina primaria de la solicitud se puede determinar utilizando un ensayo *in vitro* que mide la capacidad de un compuesto de amina primaria para mejorar la viabilidad de las células RPE que se tratan con retinal.

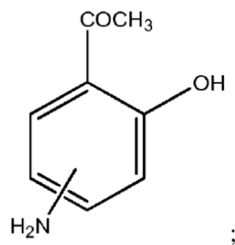
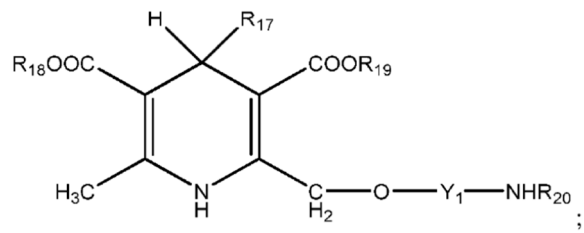
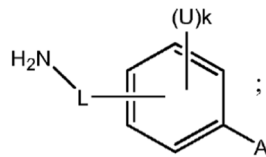
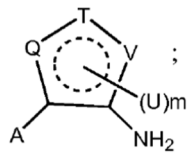
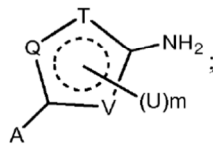
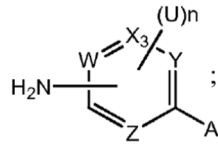
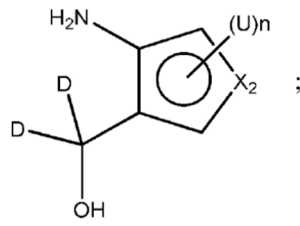
20 Los compuestos de amina primaria que se usan para tratar la degeneración retiniana de acuerdo con una realización de la solicitud pueden, una vez que se administran al sujeto, formar una base de Schiff reversible con el todo-trans-RAL sin afectar de manera adversa el rendimiento del ciclo retinoide normal y cuando se administran a un ratón *Rdh8^{-/-} Abca4^{-/-}* aumentan los resultados de la tomografía de coherencia óptica del ratón a al menos aproximadamente 2,5 y aumentan la cantidad de 11-cis-retinal al menos aproximadamente 30% en comparación con el animal de control sin tratar. Sin embargo, los compuestos de amina primaria de acuerdo con la solicitud no incluyen y no son un anestésico local, que incluye una amina aromática que demuestra bloqueo del canal de sodio cuando se administra al sujeto.

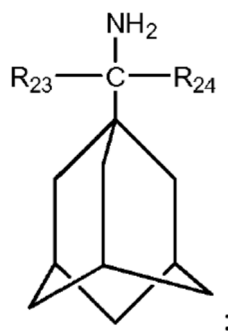
30 De manera ventajosa, los compuestos de amina primaria de acuerdo con la solicitud no inhiben la actividad enzimática de RPE65 o de cualquier otra proteína que se involucra en el metabolismo retinoide en el ojo del sujeto. Los compuestos de amina primaria pueden reducir la formación de A2E y/o dímero retiniano en la retina del sujeto, promover la producción de 11-cis-retinal en el sujeto, y no causan ceguera nocturna.

35 Los compuestos primarios que una vez que se administran a un sujeto forman una base Schiff reversible con el todo-trans-RAL sin afectar de manera adversa el rendimiento del ciclo retinoide normal y que cuando se administran a un ratón *Rdh8^{-/-} Abca4^{-/-}* aumentan los resultados de la tomografía de coherencia óptica del ratón a al menos aproximadamente 2,5 y aumentan la cantidad de 11-cis-retinal al menos aproximadamente 30% en comparación con el animal de control sin tratar pueden seleccionarse usando los métodos que se describen en los ejemplos de compuestos de amina primaria que se conocen.

Ejemplos de compuestos de amina primaria que no están de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos que tienen las siguientes fórmulas estructurales:







en el que

5 Ar es fenilo que no se sustituye o se sustituye con 1-5 de R₇, en el que R₇ se selecciona de manera independiente a partir del grupo que consiste en

- (1) halógeno
- (2) alquilo C₁₋₆, que es lineal o ramificado y no se sustituye o se sustituye con 1-5 halógenos,
- (3) alquilo OC₁₋₆, que es lineal o ramificado y no se sustituye o se sustituye con 1-5 halógenos, y
- (4) CN;

10 X₁ se selecciona a partir del grupo que consiste en:

- (1) N, y
- (2) CR₆;

R₅ y R₆ se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- 15 (2) CN,
- (3) alquilo C₁₋₁₀, que es lineal o ramificado y que no se sustituye o se sustituye con 1-5 halógenos o fenilo, que no se sustituye o se sustituye con 1-5 sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir de halógeno, CN, OH, R₈, OR₈, NHSO₂, R₈, SO₂, R₈, CO₂H, y CO₂ alquilo C₁₋₆, en el que CO₂ alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado,

20 (4) fenilo que no se sustituye o se sustituye con 1-5 sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir de halógeno, CN, OH, R₈, OR₈, NHSO₂, R₈, SO₂, R₈, CO₂H, y CO₂ alquilo C₁₋₆, en el que CO₂ alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado, y

25 (5) un heterociclo de 5 o 6 miembros que puede saturarse o no saturarse que comprende 1-4 heteroátomos que se seleccionan de manera independiente a partir de N, S y O, no sustituyéndose el heterociclo o sustituyéndose con 1-3 sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir de oxo, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo OC₁₋₆, en el que los alquilo C₁₋₆ y OC₁₋₆ son lineales o ramificados y de manera opcional, se sustituyen con 1-5 halógenos;

R₈ es alquilo C₁₋₆, que es lineal o ramificado y que no se sustituye o se sustituye con 1-5 grupos que se seleccionan de manera independiente a partir de halógeno, CO₂H y CO₂ alquilo C₁₋₆, en el que CO₂ alquilo C₁₋₆ es lineal o ramificado;

30 R₉ y R₁₀ pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de uno a seis átomos de carbono, alquilarilo inferior, alqueno inferior, fenilo, CF₃, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, CF₃O, en las seis posiciones halógeno, nitro, carboxi, alcocarbonilo inferior, NR₁₁R₁₂CO, NR₁₁R₁₂, R₁₁CONR₁₂, CN, NR₁₁R₁₂SO₂, en el que R₁₁ y R₁₂ pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno, alquilo inferior, o arilo; R₉ y R₁₀ juntos pueden formar un anillo carbocíclico o metilendioxi;

R₁₄ es ciano, cianometilo, metoximetilo o etoximetilo;

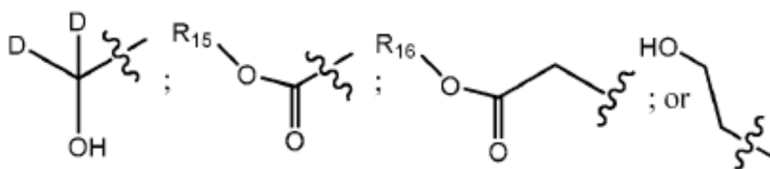
35 X₂ es O, N(H) o S, es un heterociclo de 5 o 6 miembros, n es 0, 1, 2 o 3, y cada D es grupo alquilo de nivel inferior no ramificado;

U es un sustituyente que se selecciona a partir de un átomo de halógeno; ciano alquilo inferior en el que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo inferior se sustituye de manera opcional por grupos que se seleccionan a partir de un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino, arilo, y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos que se seleccionan a partir de nitrógeno, oxígeno, y átomos de azufre; alquiltio inferior en el que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se sustituyen de manera opcional por grupos que se seleccionan a partir de un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino, y arilo; alquilsulfonilo inferior en el que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo se sustituyen de manera opcional por grupos que se seleccionan a partir de un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, amino, y arilo; hidroxilo; alcoxi inferior; formilo; alquilcarbonilo inferior; arilcarbonilo; carboxilo; alcoxicarbonilo inferior; carbamoilo; N-alquilcarbamoilo inferior; N,N-di-alquilaminocarbonilo inferior; amino; N-alquilamino inferior; N,N-di-alquilamino inferior; formilamino; alquilcarbonilamino inferior; aminosulfonilamino; (N-alquilamino inferior)sulfonilamino; (N,N-di-alquilamino inferior) sulfonilamino; arilo, que se sustituye de manera opcional por grupos que se seleccionan a partir de un átomo de halógeno, hidroxilo, carbamoilo, arilo y amino; y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico que contiene uno o más heteroátomos que se seleccionan a partir de átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre;

Q, T y V son cada uno, de manera independiente, N, S, O CU o CH;

W, X, Y y Z son cada uno, de manera independiente, N, S, O CU o CH, de manera tal que al menos uno de W, X, Y y Z es N;

A es



D es alquilo inferior no ramificado;

R₁₅ y R₁₆ son cada uno de manera independiente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ o C₈, de cadena lineal que se sustituye o no se sustituye, o alquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ o C₈ de cadena ramificada, que se sustituye o no se sustituye;

L es un enlace simple o CH₂;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

Y₁ es --(CH₂)₂--, --(CH₂)₃--, --CH₂CH (CH₃)-- o --CH₂C(CH₃)₂--;

R₁₇ es arilo o heteroarilo;

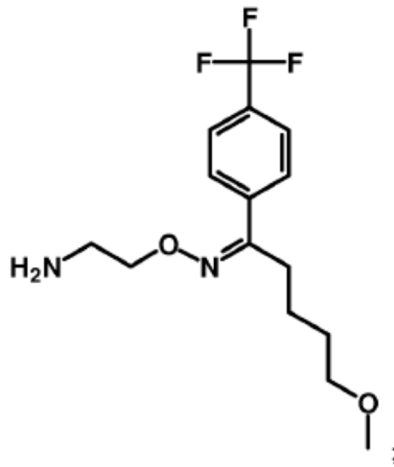
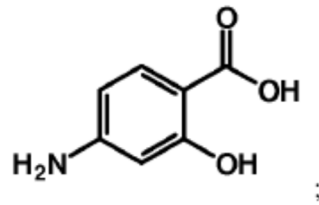
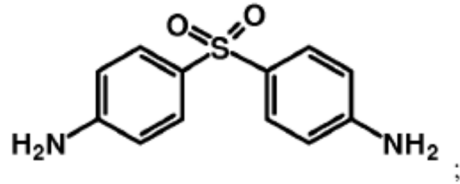
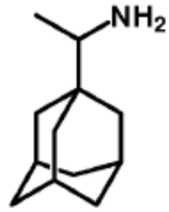
R₁₈ y R₁₉ son cada uno de manera independiente alquilo C₁-C₄ o 2-metoxietilo;

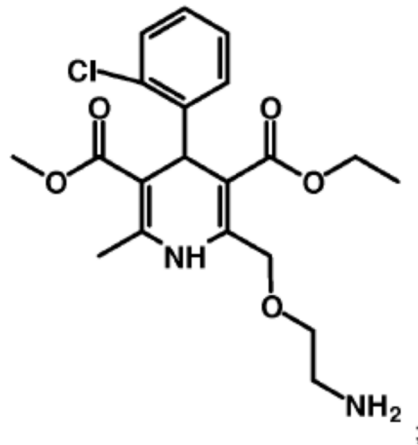
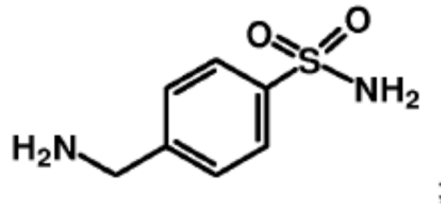
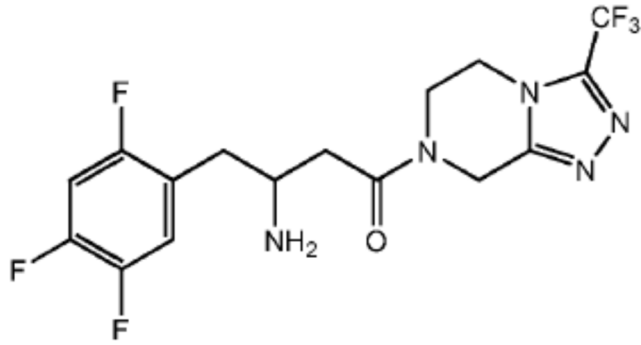
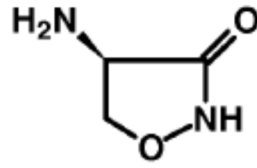
R₂₀ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, 2-(alcoxi C₁-C₄)etilo, ciclopropilmetilo, bencilo o -(CH₂)_{m1}COR₂₁ donde m₁ es 1, 2 o 3 y R²¹ es hidroxilo, alcoxi C₁-C₄ o -NR₂₂ donde R₂₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

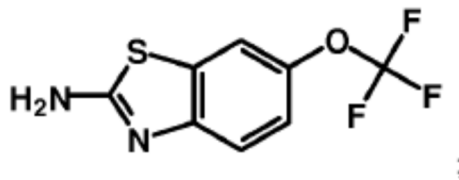
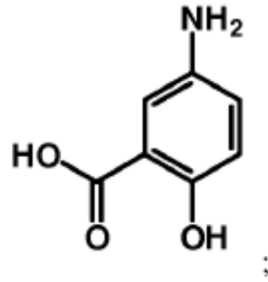
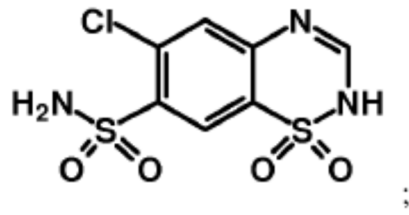
R₂₃ y R₂₄ pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno, metilo o etilo, así como sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Otros ejemplos de compuestos de amina primaria que no están de acuerdo con la presente invención son:

35

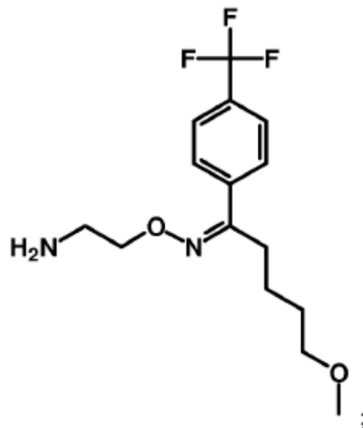


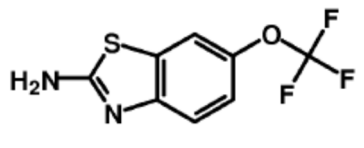
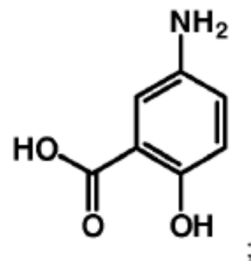
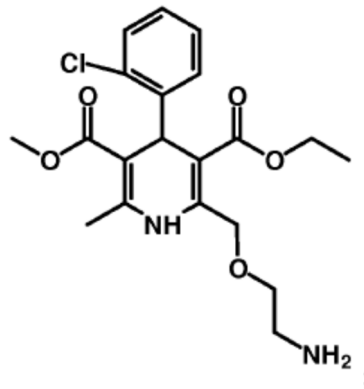
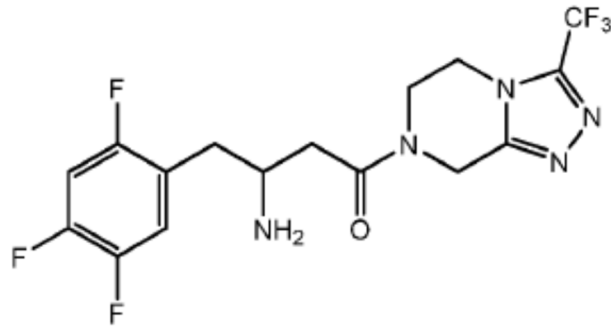




y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Incluso otros ejemplos de compuestos de amina primaria que no están de acuerdo con la presente invención son:

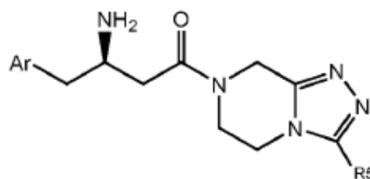




5

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, se describen en la presente (no de acuerdo con la presente invención) compuestos primarios que tienen la siguiente fórmula estructural:

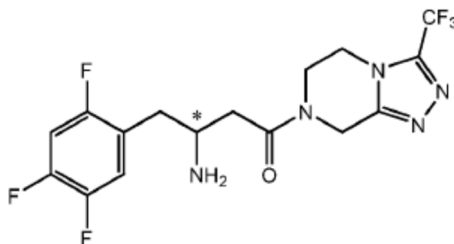


10 en donde Ar es fenilo que no se sustituye o se sustituye con 1-5 sustituyentes que se seleccionan de manera independiente a partir del grupo que consiste en: (1) flúor, (2) bromo y (3) CF_3 , R_5 se selecciona a partir del grupo que

consiste en: (1) hidrógeno, y (2) alquilo C₁₋₆, que es lineal o ramificado y que no se sustituye o se sustituye con fenilo o 1-5 fluoro.

5 En algunos ejemplos, Ar se selecciona a partir del grupo que consiste en: (1) fenilo, (2) 2-fluorofenilo, (3) 3,4-difluorofenilo, (4) 2,5-difluorofenilo, (5) 2,4,5-trifluorofenilo, (6) 2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilo y (7) 4-bromo-2,5-difluorofenilo y R₅ se selecciona a partir del grupo que consiste en: (1) hidrógeno, (2) metilo, (3) etilo, (4) CF₃, (5) CH₂CF₃, (6) fenilo y (7) bencilo.

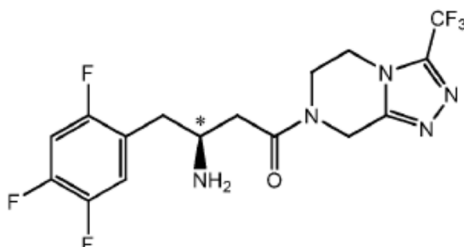
10 Además se describe en la presente (no de acuerdo con la presente invención) un compuesto de amina primaria que es una sal de dihidrogenofosfato monobásico de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina de la siguiente fórmula estructural:



o un hidrato cristalino de este. El hidrato cristalino puede ser un monohidrato cristalino de la sal de dihidrogenofosfato.

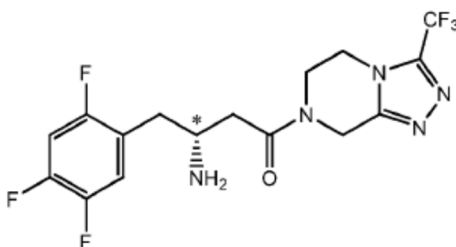
15 La sal de dihidrogenofosfato que se muestra anteriormente tiene un centro de asimetría en el átomo de carbono estereogénico que se indica con un * y, de este modo, puede aparecer como racemato, mezcla racémica y enantiómeros individuales, incluyéndose todas las formas isoméricas en la presente invención. Los enantiómeros separados, sustancialmente libres del otro, se incluyen dentro del alcance de la invención, así como mezclas de los dos enantiómeros. Sal de dihidrogenofosfato monobásico de 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina.

20 Además se describe en la presente (no de acuerdo con la presente invención) un compuesto de amina primaria que es una sal de dihidrogenofosfato de (2R)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-yl]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina de la siguiente fórmula estructural:



o un hidrato cristalino de este.

25 Además, se describe en la presente (no de acuerdo con la presente invención) un compuesto de amina primaria que es una sal de dihidrogenofosfato de (2S)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)-5,6-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il]-1-(2,4,5-trifluorofenil)butan-2-amina de la siguiente fórmula estructural:



o un hidrato cristalino de esta.

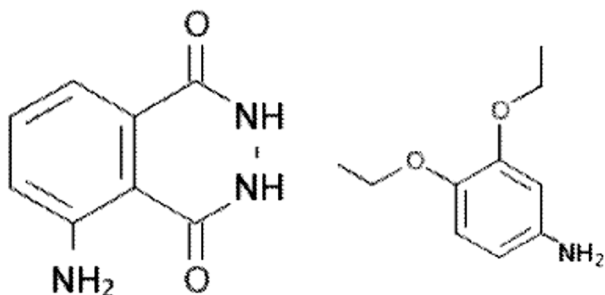
Los compuestos de amina primaria de la presente invención se seleccionan a partir de:

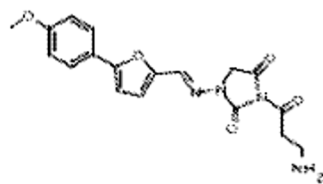
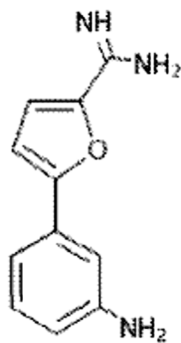
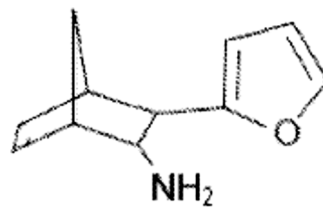
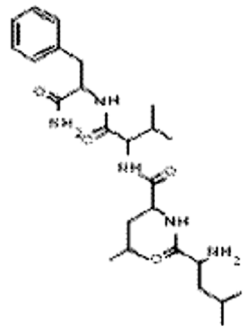
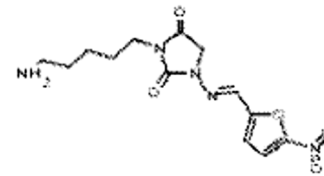
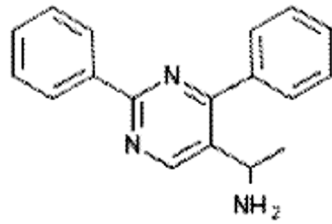
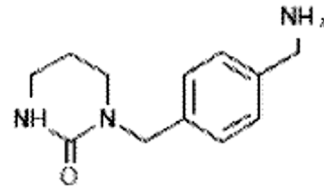
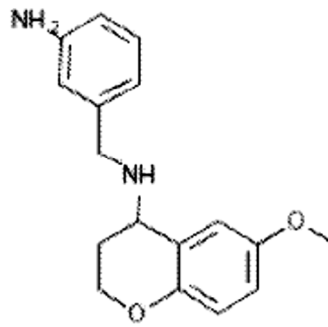
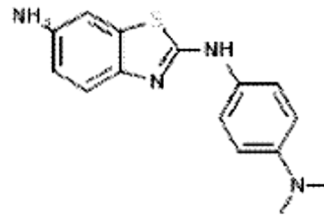
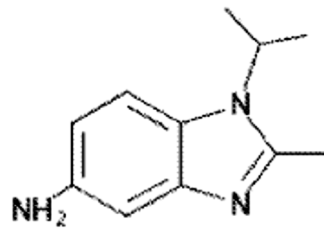
aminometil-5-metil-non-6-enoico; ácido (E)-(3S,5S)-3-aminometil-5-metil-non-6-enoico; ácido (E)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metil-non-7-enoico; ácido (Z)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metil-non-7-enoico; ácido (Z)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metil-dec-7-enoico; ácido (E)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metil-undec-7-enoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5,6,6-trimetil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5,6-dimetil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclopropil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclobutil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclopentil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclohexilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-nonanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-decanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-undecanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-dodecanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5,9-dimetil-decanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5,7-dimetil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5,8-dimetil-nonanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclopropil-5-metilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclobutilo-5-metilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclopentil-5-metilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclohexil-5-metilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclobutil-5-metilheptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclohexilo-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclohexil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-fluoro-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-fluoro-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-9-fluoro-5-metil-nonanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7,7,7-trifluoro-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8,8,8-trifluoro-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-8-fenil-octanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-fenil-hexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de estos. Métodos de sintetizar los compuestos que se mencionan anteriormente se describen en la solicitud de patente PCT nro. WO 00/76958

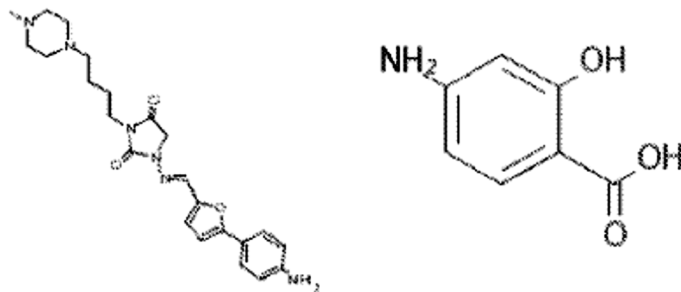
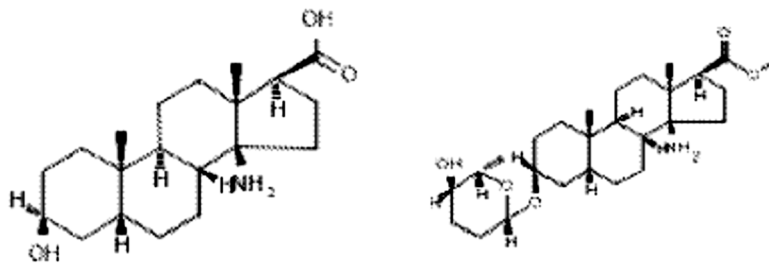
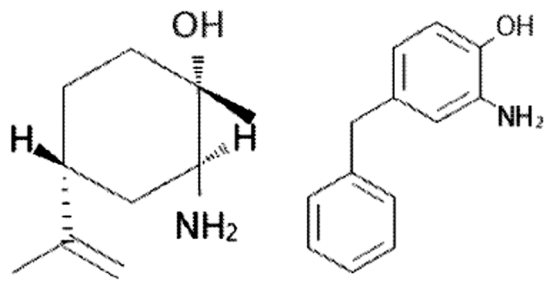
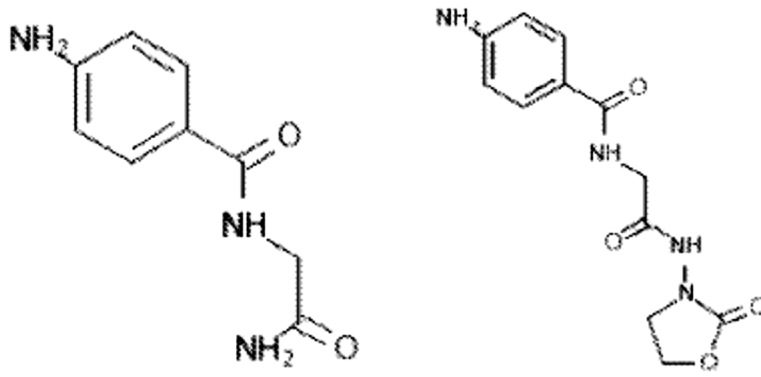
En otras realizaciones, el compuesto de amina primaria puede comprender al menos uno de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico o ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico. En otras realizaciones más, el compuesto de amina primaria puede incluir una mezcla de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico. Por ejemplo, el compuesto de amina primaria puede comprender una mezcla racémica de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico. En otros ejemplos, el compuesto de amina primaria puede comprender una mezcla: menor que aproximadamente 50% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y mayor que aproximadamente 50% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, menor que aproximadamente 25% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y mayor que aproximadamente 75% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, menor que aproximadamente 10% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y mayor que aproximadamente 90% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, menor que aproximadamente 1% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y mayor que aproximadamente 99% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, mayor que aproximadamente 50% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y menor que aproximadamente 50% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, mayor que aproximadamente 75% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y menor que aproximadamente 25% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, mayor que aproximadamente 90% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y menor que aproximadamente 10% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, o mayor que aproximadamente 99% en peso de ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y menor que aproximadamente 1% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico.

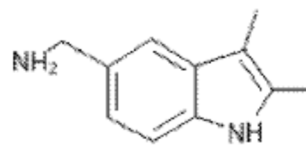
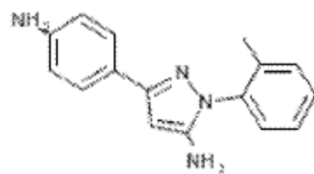
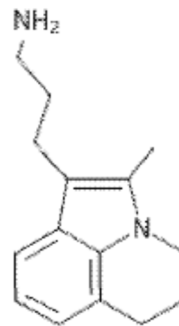
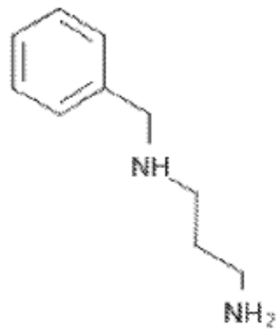
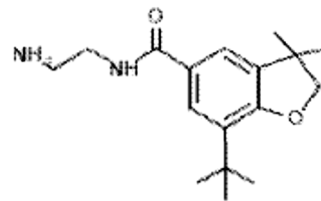
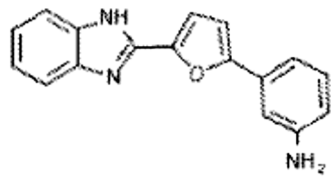
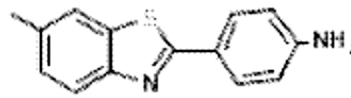
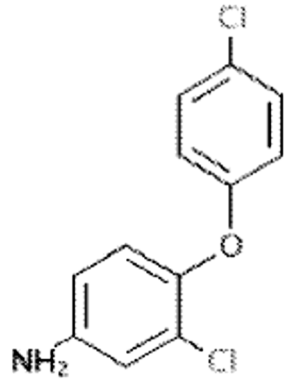
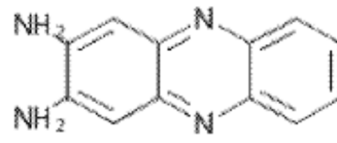
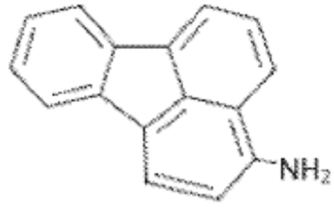
En una realización más, el compuesto de amina primaria puede consistir esencialmente en ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico. En incluso otra realización, el compuesto de amina primaria puede consistir esencialmente en o consiste en ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico.

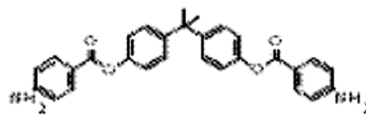
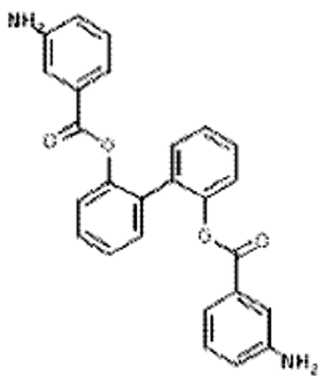
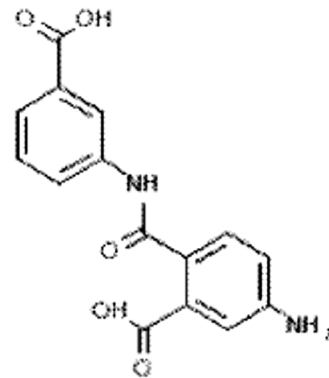
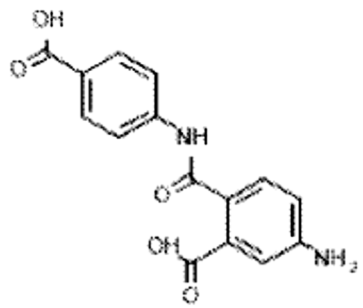
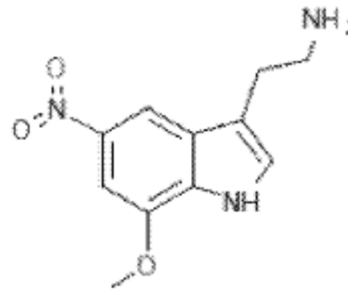
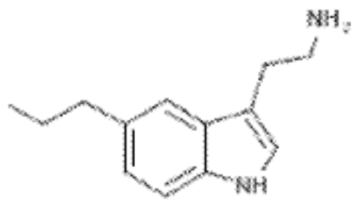
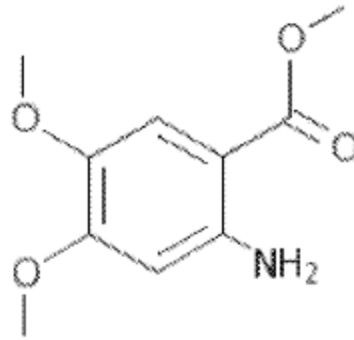
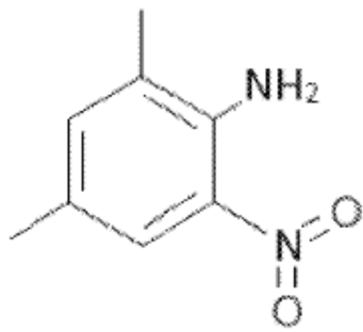
El compuesto de amina primaria puede seleccionarse usando un ensayo *in vitro* que mide la capacidad del compuesto de amina primaria para mejorar la viabilidad de las células RPE que se tratan con retinal. A modo de ejemplo (no de acuerdo con la presente invención) compuestos de amina primaria que se administran a células RPE que se tratan con retinal que mejoraron la viabilidad de las células RPE, al menos el 15% en comparación con las células sin tratar, se seleccionan a partir del grupo que consiste en:

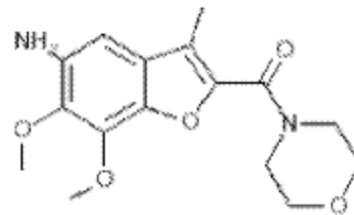
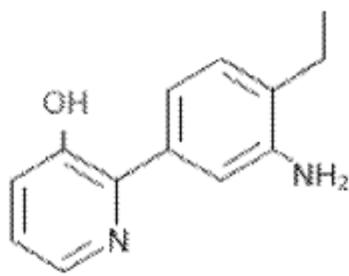
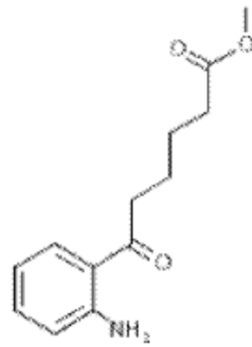
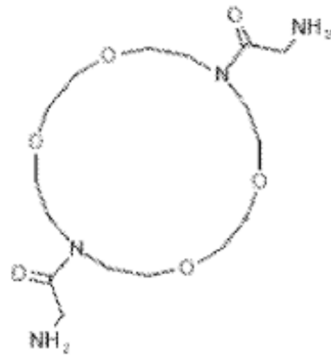
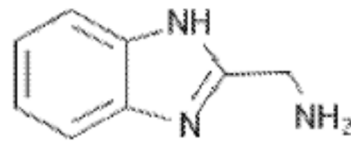
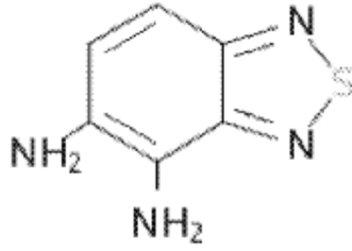
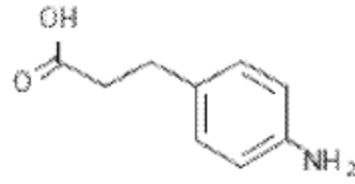
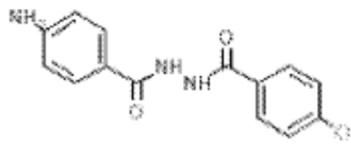


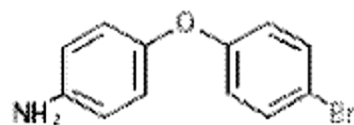
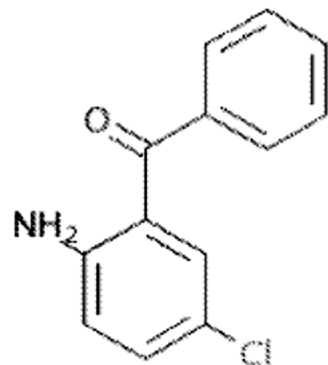
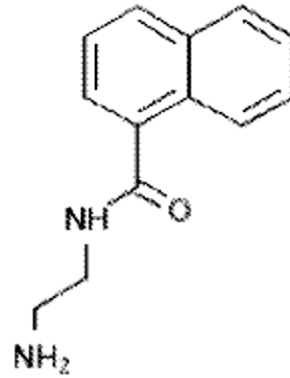
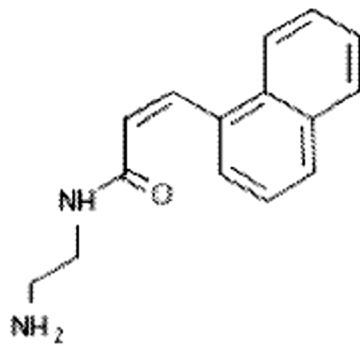
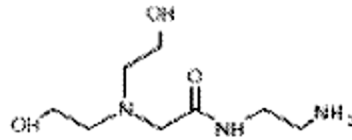
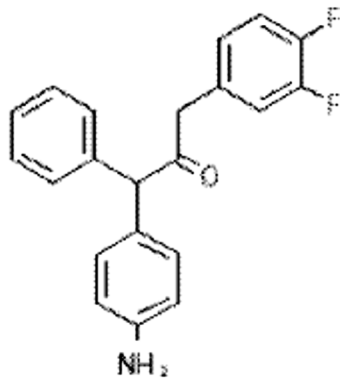
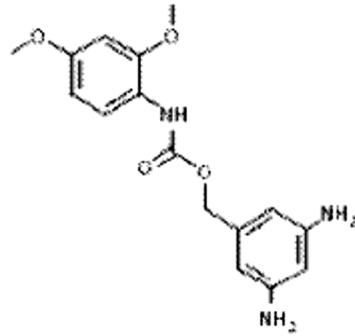
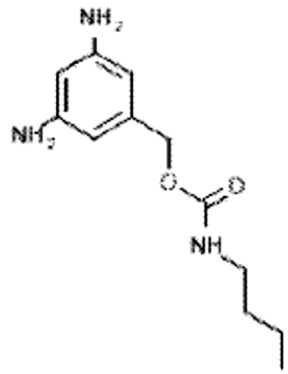


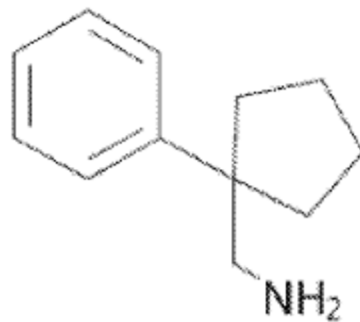
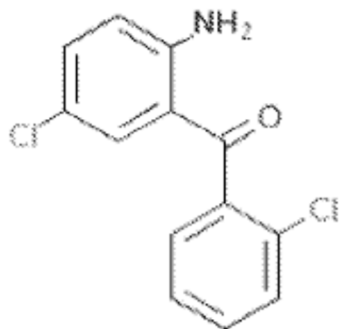
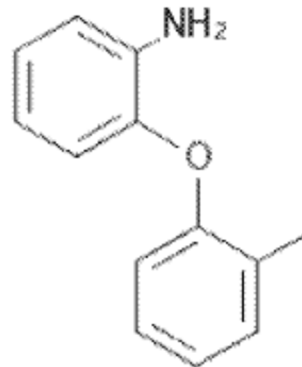
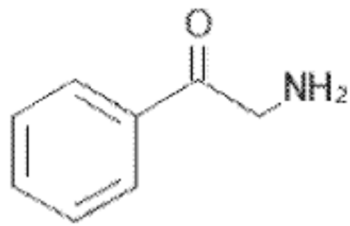
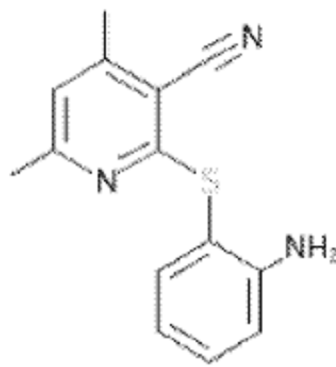
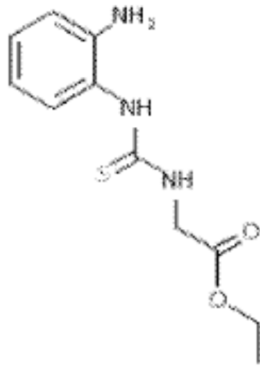
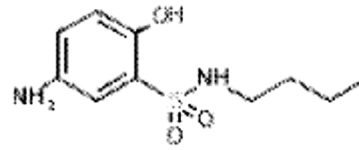
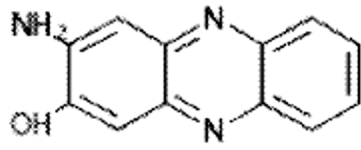


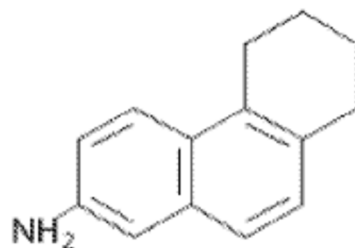
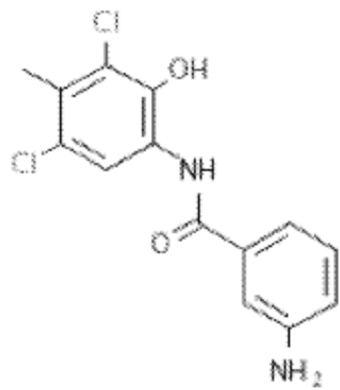
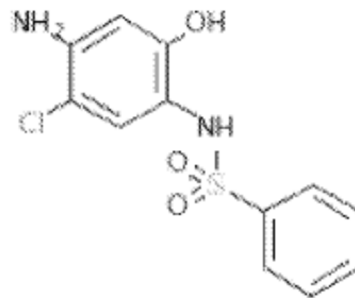
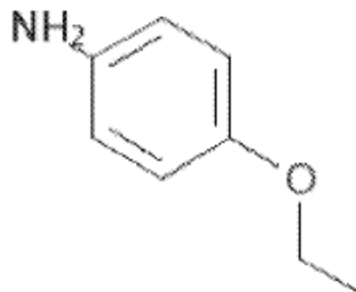
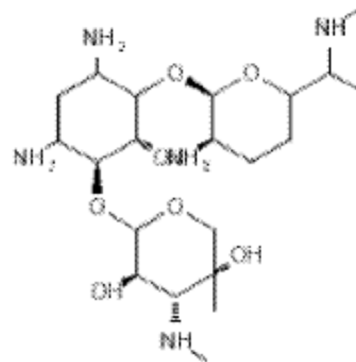
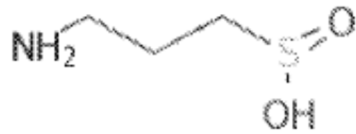
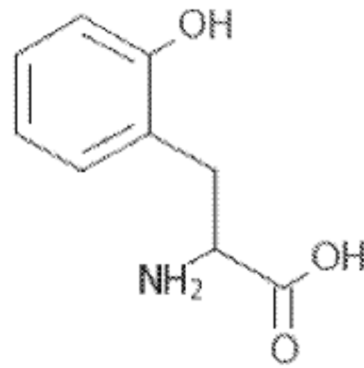
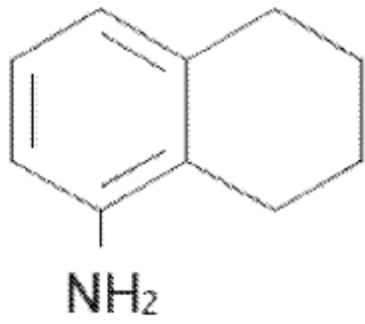


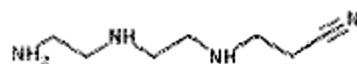
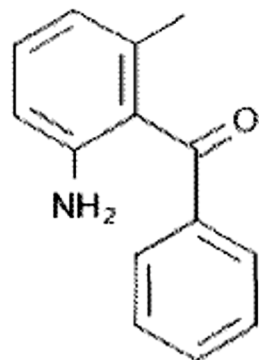
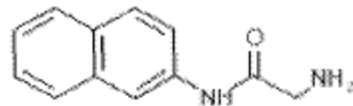
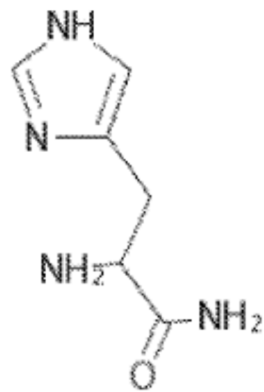
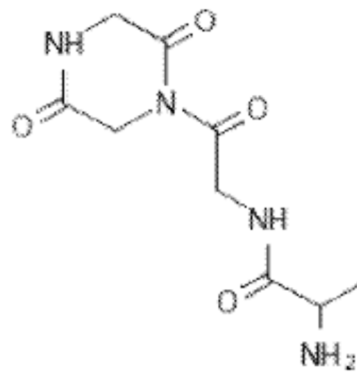
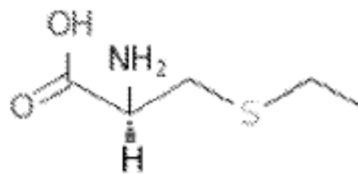
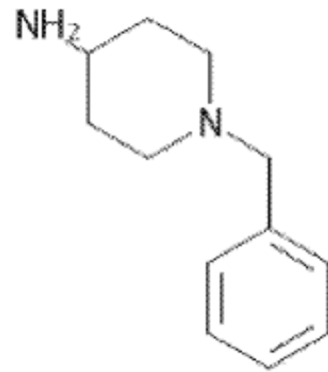
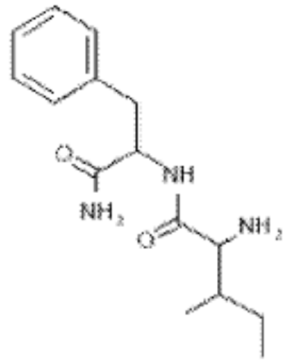


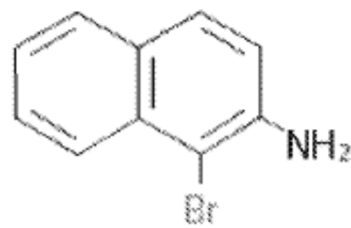
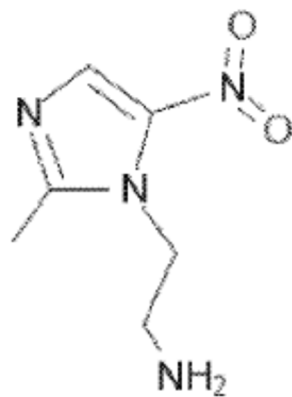
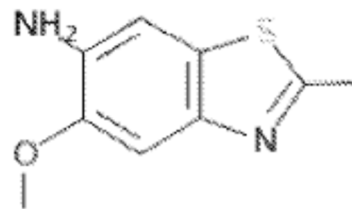
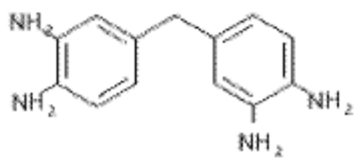
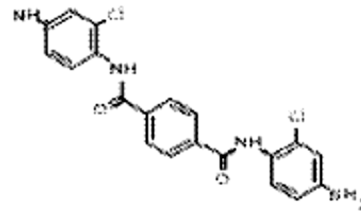
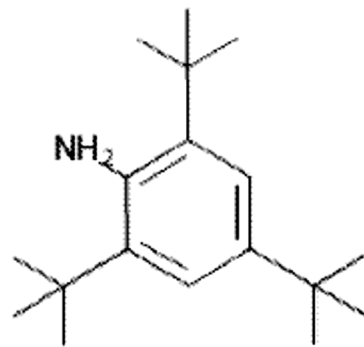
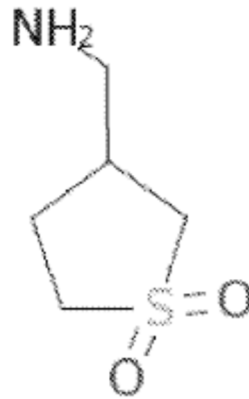
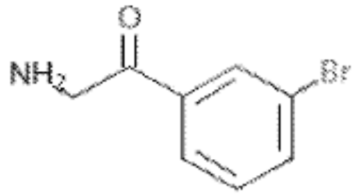


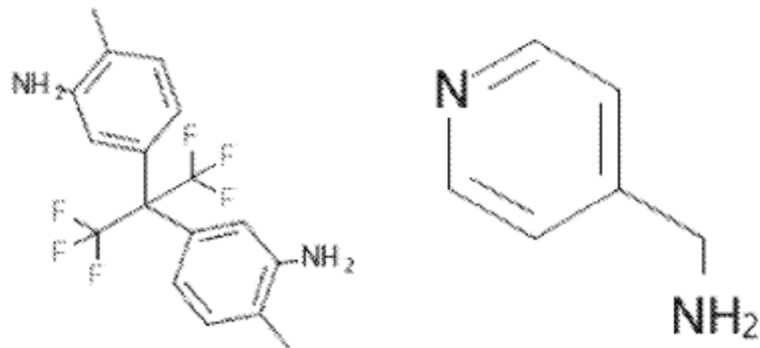
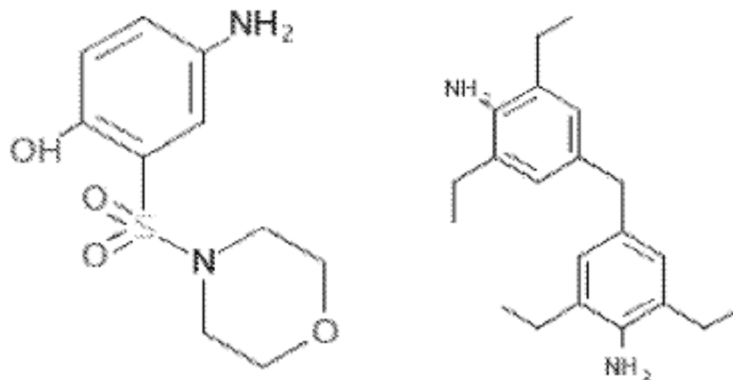
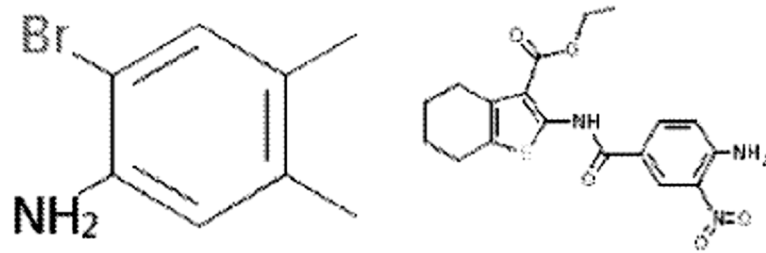
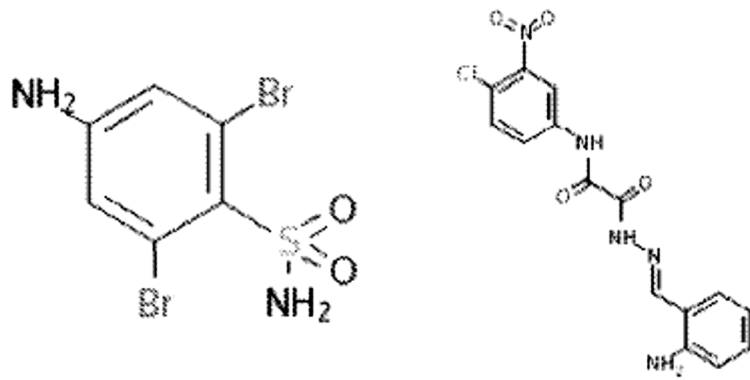


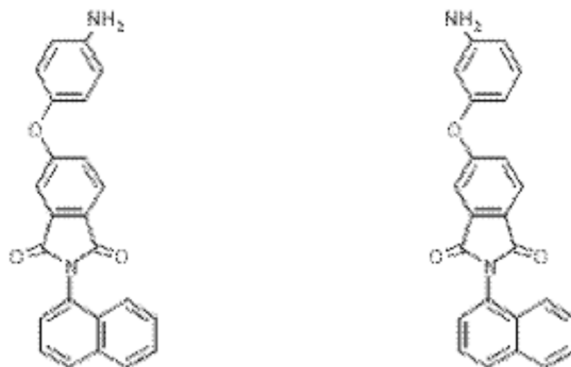
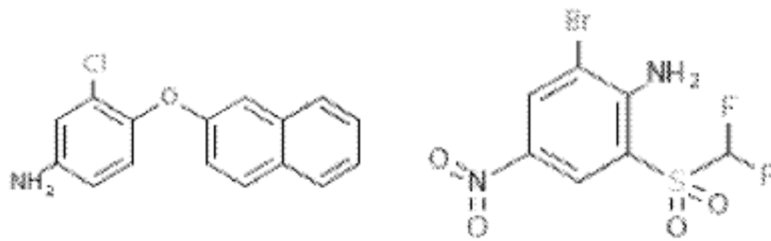
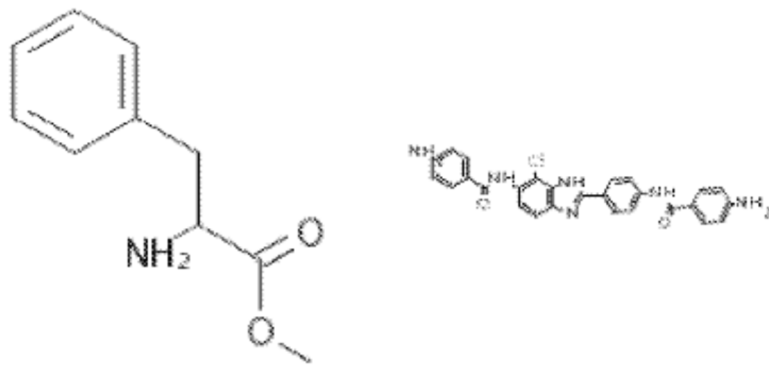
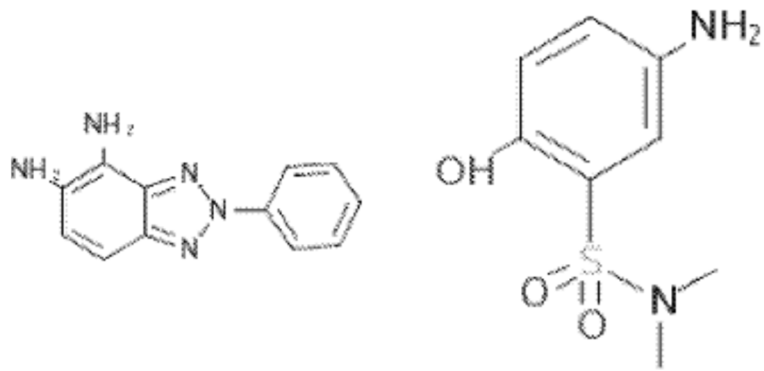


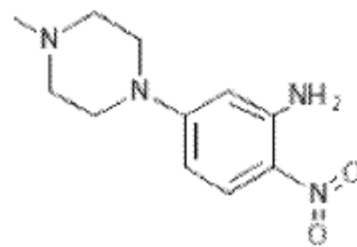
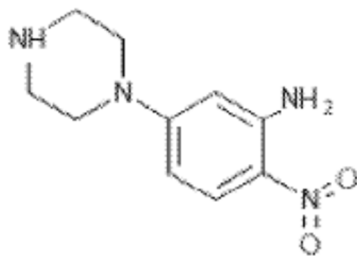
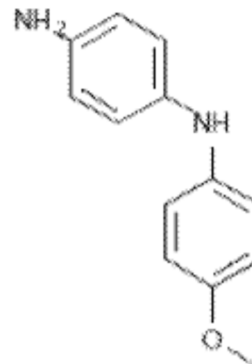
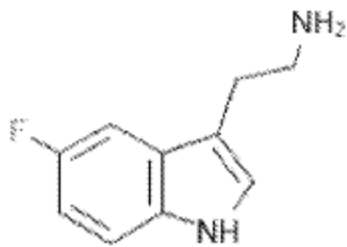
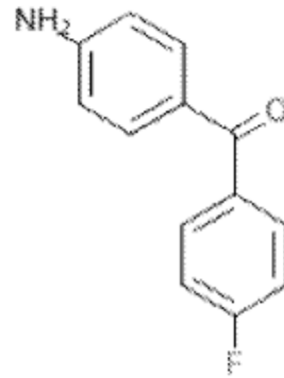
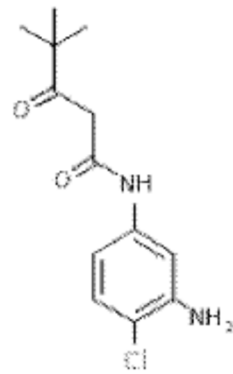
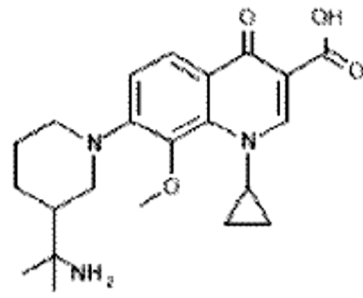
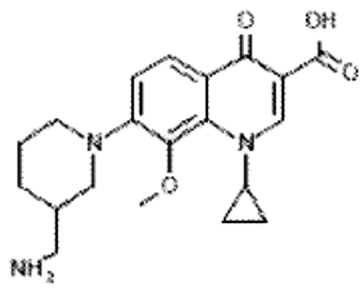


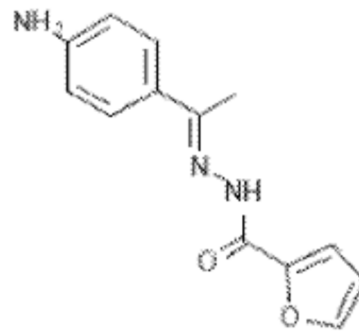
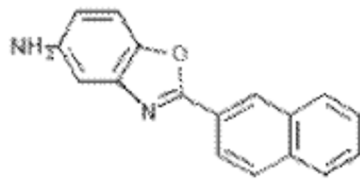
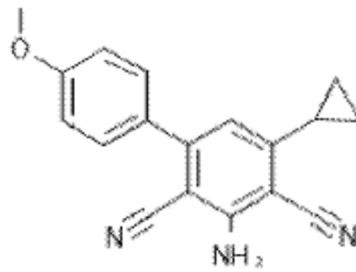
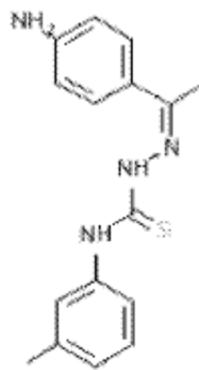
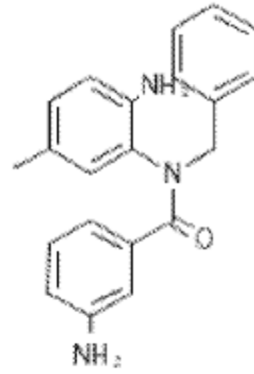
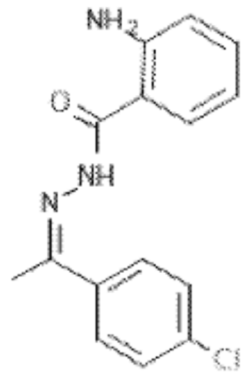


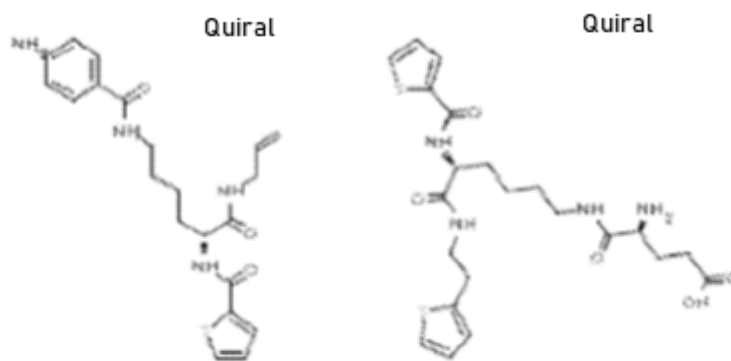
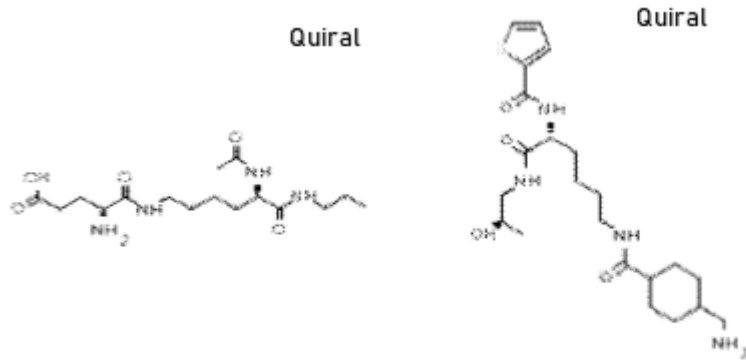
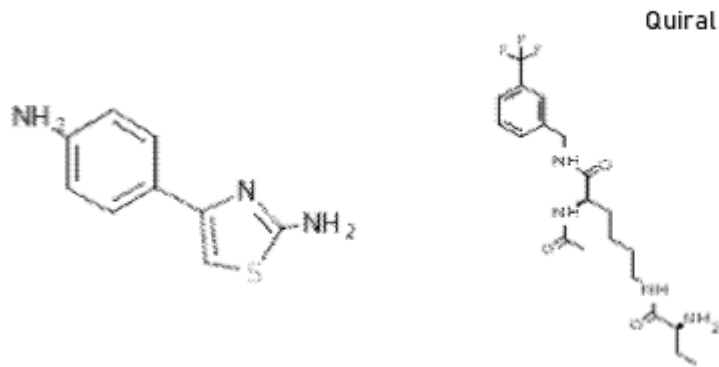


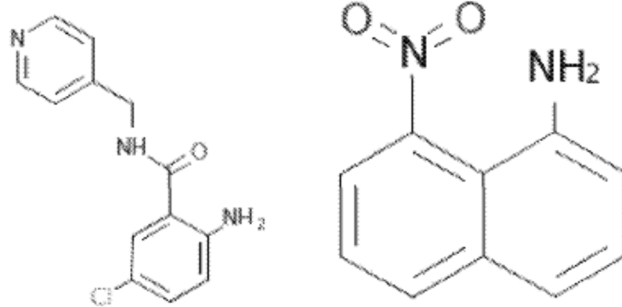
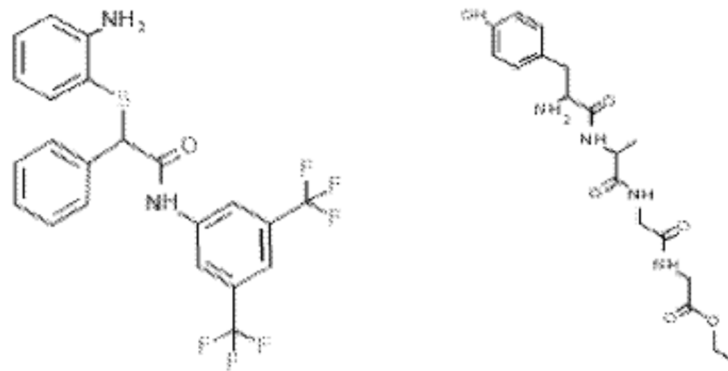
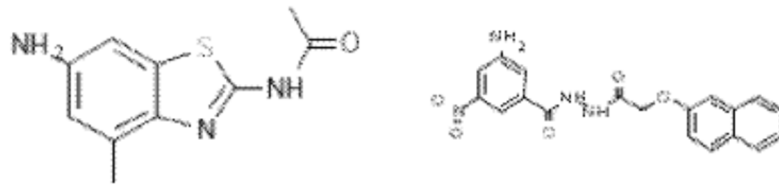
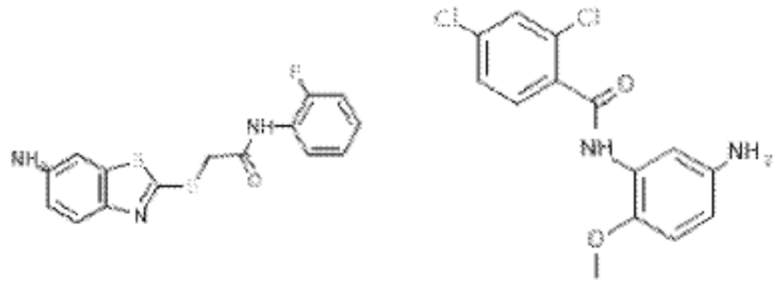


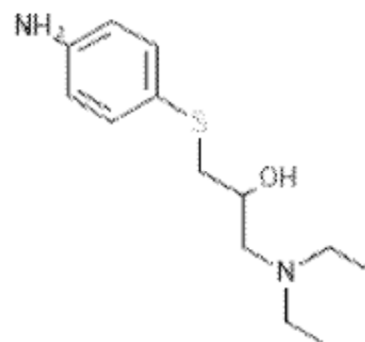
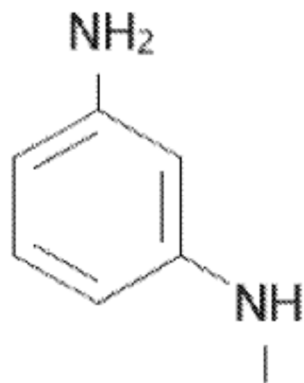
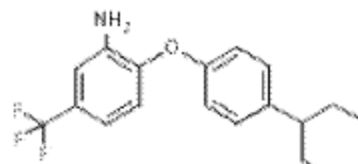
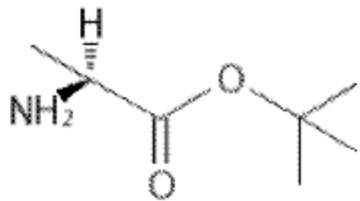
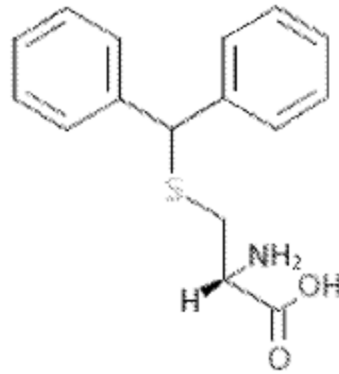
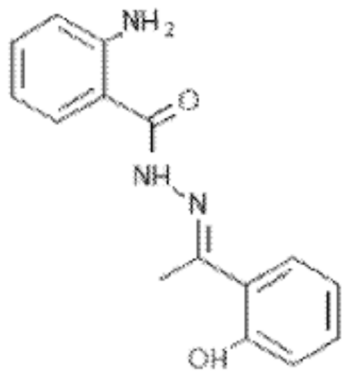
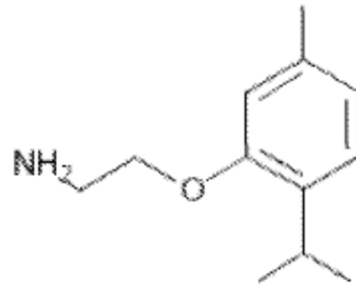
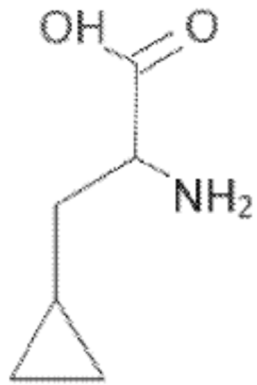


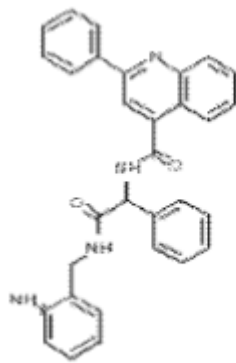
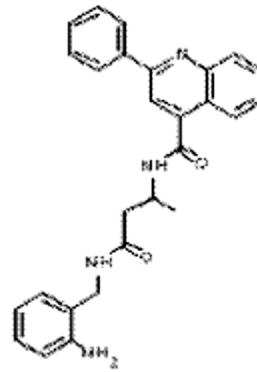
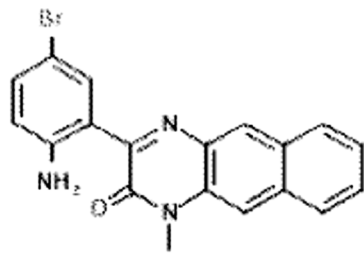
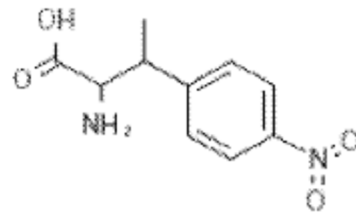
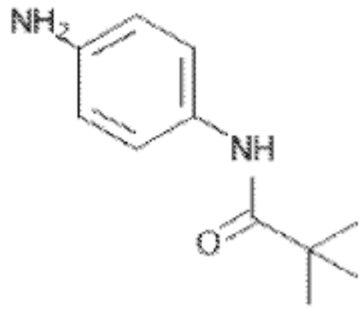




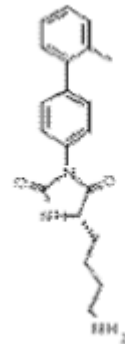




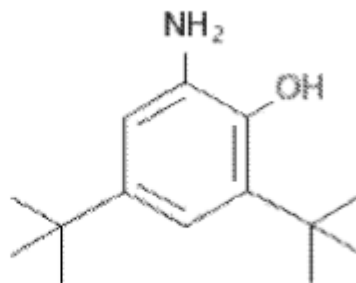
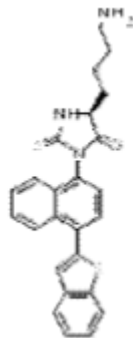


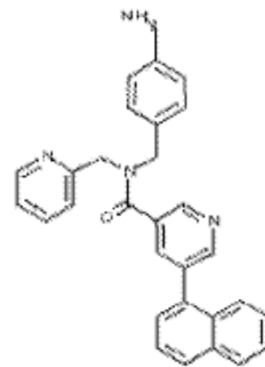
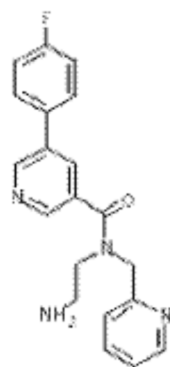
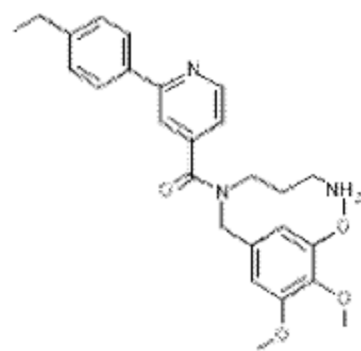
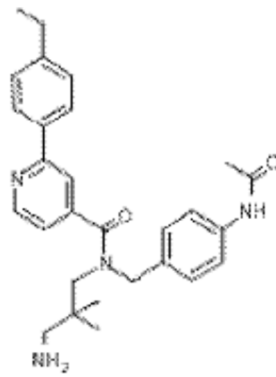
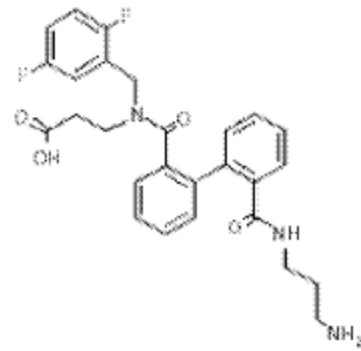
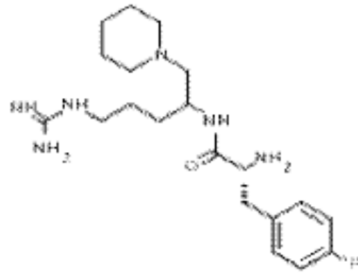
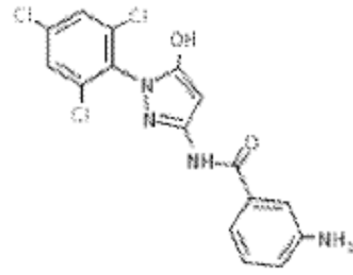
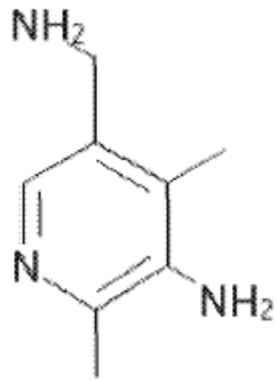


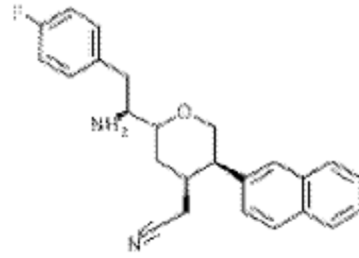
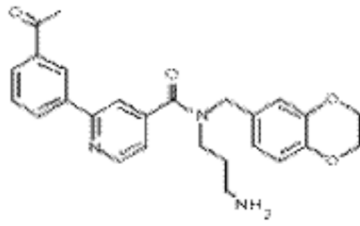
Quiral



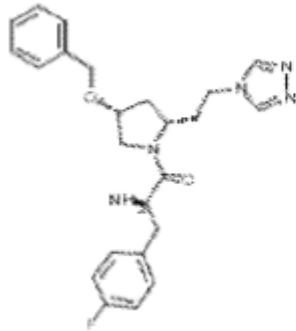
Quiral



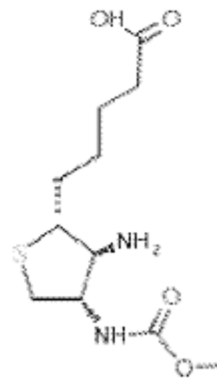
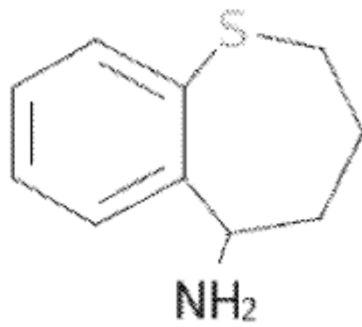
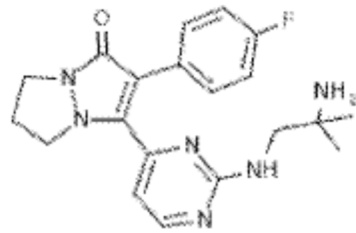
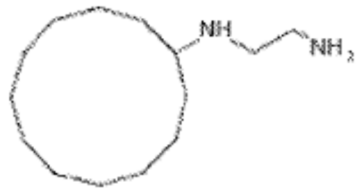
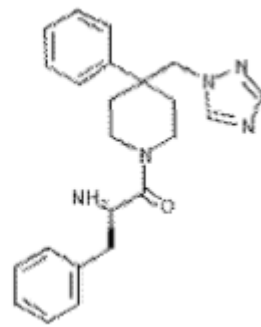


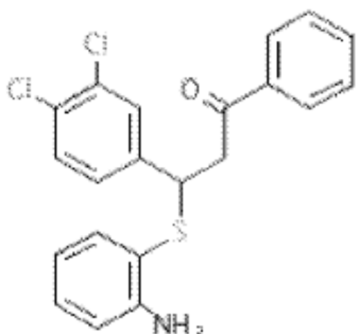


Quiral



Quiral





y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En otro ejemplo (no de acuerdo con la presente invención), los compuestos de amina primaria que se administran a las células RPE que se tratan con retinal que mejoraron la viabilidad de las células RPE al menos un 15% en comparación con las células sin tratar se seleccionan a partir del grupo que consiste en: 5-amino-2,3-dihidroftalazina-1,4-diona, 3,4-dietoxianilina, 1-isopropil-2-metil-bencimidazol-5-amina, N2-(4-dimetilaminofenil)-1,3-benzotiazol-2,6-diamina, N-[(3-aminofenil)metil]-6-metoxi-croman-4-amina, 1-[[4-(aminometil)fenil]metil]hexahidropirimidin-2-ona, 1-(2,4-difenilpirimidin-5-il)etanamina, 3-(5-aminopentil)-1-[(E)-(5-nitro-2-furil)metilenamino]imidazolidina-2,4-diona, 2-amino-N-[1-[[1-[(2-amino-1-bencil-2-oxo-etil)carbamoil]-2-metil-propil]carbamoil]-3-metil-butil]-4-metil-pentanamida, 2-(2-furil)biciclo[2.2.1]hept-5-en-3-amina, 5-(3-aminofenil)furan-2-carboxamidina, 3-(3-aminopropanoilo)-1-[(E)-[5-(4-metoxifenil)-2-furil]metilenamino]imidazolidina-2,4-diona, 4-amino-N-(2-amino-2-oxo-etil)benzamida, 4-amino-N-[2-oxo-2-[(2-oxooxazolidin-3-il)amino]etil]benzamida, (1S,2S,4R)-2-amino-4-isopropenil-1-metil-ciclohexanol, 2-amino-4-bencil-fenol, ácido (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-14-amino-3-hidroxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,15,16,17-tetradecahidrociclopenta[a]fenantreno-17-carboxílico, (3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S)-14-amino-3-[(2S,5R)-5-hidroxi-6-metil-tetrahidropiran-2-il]oxi-10,13-dimetil-1,2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,15,16,17-tetradecahidrociclopenta[a]fenantreno-17-carboxilato de metilo, 1-[(E)-[5-(4-aminofenilo)-2-furil]metilenamino]-3-[4-(4-metilpiperazin-1-il) butil]imidazolidina-2,4-diona, ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico, fluoranten-3-amina, fenazina-2,3-diamina, 3-cloro-4-(4-clorofenoxi)anilina, 4-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)anilina, 3-[5-(1H-bencimidazol-2-il)-2-furil]anilina, N-(2-aminoetil)-7-tert-butil-3,3-dimetil-2H-benzofurano-5-carboxamida, N'-bencilpropano-1,3-diamina, 5,6-dihidro-2-metil-4H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina-1-propanamina, 5-(4-aminofenil)-2-(o-tolil)pirazol-3-amina, (2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metanamina, 2,4-dimetil-6-nitroanilina, 2-amino-4,5-dimetoxi-benzoato de metilo, 2-(5-propil-1H-indol-3-il)etanamina, 2-(7-metoxi-5-nitro-1H-indol-3-il)etanamina, ácido 5-amino-2-[(4-carboxifenil)carbamoil]benzoico, ácido 5-amino-2-[(3-carboxifenil)carbamoil]benzoico, [2-[2-(3-aminobenzoil)oxifenil]fenil] 3-aminobenzoato, [4-[1-[4-(4-aminobenzoil)oxifenil]-1-metil-etil] fenil] 4-aminobenzoato, 4-amino-N'-(4-clorobenzoil)benzohidrazida, ácido 3-(4-aminofenil) propanoico, 2,1,3-benzotiadiazol-4,5-diamina, 1H-bencimidazol-2-ilmetanamina, 2-amino-1-[16-(2-aminoacetil)-1,4,10,13-tetraoxa-7,16-diazaciclooctadec-7-il]etanona, metil 6-(2-aminofenil)-6-oxo-hexanoato, 2-(3-amino-4-etilfenil)piridin-3-ol, (5-amino-6,7-dimetoxi-3-metil-benzofuran-2-il)-morfolino-metanona, (3,5-diaminofenil)metil N-butylcarbamato, (3,5-diaminofenil)metil N-(2,4-dimetoxifenil) carbamato, 1-(4-aminofenil)-3-(3,4-difluorfenil)-1-fenil-propan-2-ona, N-(2-aminoetil)-2-[bis(2-hidroxi)etil]amino]acetamida, (Z)-N-(2-aminoetil)-3-(1-naftil)prop-2-enamida, N-(2-aminoetil)naftaleno-1-carboxamida, (2-amino-5-cloro-fenil)-fenilmetanona, 4-(4-bromofenoxi)anilina, 3-aminofenazina-2-ol, 5-amino-N-butyl-2-hidroxibencenosulfonamida, 2-[(2-aminofenilo)carbamoil]acetato de etilo, 2-(2-aminofenil)sulfanil-4,6-dimetilpiridin-3-carbonitrilo, 2-amino-1-fenil-etanona, 2-(2-metilfenoxi)anilina, (2-amino-5-cloro-fenil)-(2-clorofenil)metanona, (1-fenilciclopentilo)metanamina, tetralin-5-amina, ácido 2-amino-3-(2-hidroxifenil)propanoico, ácido 3-aminopropano-1-sulfínico, (3R,4R,5R)-2-[(1S,2S)-4,6-diamino-3-[(2R,3R)-3-amino-6-[1-(metilamino)etil]tetrahidropirano-2-il]oxi-2-hidroxiciclohexoxi]-5-metil-4-(metilamino)tetrahidropiran-3,5-diol, 4-etoxianilina, N-(4-amino-5-cloro-2-hidroxi-fenilo)benzenosulfonamida, 3-amino-N-(3,5-dicloro-2-hidroxi-4-metilfenil)benzamida, 5,6,7,8-tetrahidrofenantren-2-amina, 2-amino-N-(2-amino-1-bencil-2-oxo-etil)-3-metil-pentanamida, 1-bencilpiperidin-4-amina, ácido (2R)-2-amino-3-etilsulfanilpropanoico, 2-amino-N-[2-(2,5-dioxopiperazin-1-il)-2-oxo-etil]propanamida, 2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propanamida, 2-amino-N-(2-naftil)acetamida, (2-amino-6-metil-fenil)-fenil-metanona, 3-[2-(2-aminoetilamino)etilamino]propanenitrilo, 2-amino-1-(3-bromofenil)etanona, (1,1-dioxotiolan-3-il)metanamina, 2,4,6-tritert-butylanilina, N1,N4-bis(4-amino-2-clorofenil)tereftalamida, 4-[(3,4-diaminofenil)metil]benceno-1,2-diamina, 5-metoxi-2-metil-1,3-benzotiazol-6-amina, 2-(2-metil-5-nitro-imidazol-1-il)etanamina, 1-bromonaftalen-2-amina, 4-amino-2,6-dibromo-bencenosulfonamida, N'-[(E)-(2-aminofenil)metilenamino]-N-(4-cloro-3-nitro-fenil)oxamida, 2-bromo-4,5-dimetilanilina, etil 2-[(4-amino-3-nitro-benzoil)amino]-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofeno-3-carboxilato, 4-amino-2-morfolinosulfonil-fenol, 4-[(4-amino-3,5-di-etil-fenilo)metil]-2,6-di-etil-anilina, 5-[1-(3-amino-4-metil-fenil)-2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etil]-2-metil-anilina, 4-piridilmetanamina, 2-fenilbenzotriazol-4,5-diamina, 5-amino-2-hidroxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida, 2-amino-3-fenil-propanoato de metilo, 4-amino-N-[4-[6-[(4-aminobenzoil)amino]-7-cloro-1H-bencimidazol-2-il]fenilo]benzamida, 3-cloro-4-(2-naftiloxi)anilina, 2-bromo-6-(difluorometilsulfonil)-4-nitro-anilina, 5-(4-aminofenoxi)-2-(1-naftil)isoidolina-1,3-diona, ácido 5-(3-aminofenoxi)-2-(1-naftil)isoidolina-1,3-diona, 7-[3-(aminometil)-1-pipendil]-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-quinolin-3-carboxílico, ácido 7-

[3-(1-amino-1-metil-etil)-1-piperidil]-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-quinolin-3-carboxílico, N-(3-amino-4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-3-oxo-pentanamida, (4-aminofenil)-(4-fluorofenil)metanona, 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etanamina, N1-(4-metoxifenilo) benceno-1,4-diamina, 2-nitro-5-piperazin-1-il-anilina, 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-nitro-anilina, 2-amino-N-
 5 [(Z)-1-(4-clorofenil)etilideneamino]benzamida, 3-amino-N-(2-amino-5-metil-fenil)-N-bencil-benzamida, 1-[(Z)-1-(4-aminofenil)etilideneamino]-3-(m-tolil)tiourea, 2-amino-4-ciclopropil-6-(4-metoxifenil)benceno-1,3-dicarbonitrilo, 2-(2-naftil)-1,3-benzoxazol-5-amina, N-[(E)-1-(4-aminofenil)etilidenamino]furan-2-carboxamida, 4-(4-aminofenil)tiazol-2-amina, (2R)-2-acetamido-6-[[[(2R)-2-aminobutanoil]amino]-N-[[3-(trifluorometil)fenilo]metil]hexanamida, ácido (4S)-5-
 10 [[(5R)-5-acetamido-6-oxo-6-(propilamino)hexil]amino]-4-amino-5-oxo-pentanoico, N-[(1R)-5-[[4-(aminometil)ciclohexanocarbonil]amino]-1-[[[(2R)-2-hidroxiopropil]carbamoil]pentil]tiofeno-2-carboxamida, N-[(1R)-1-(alilcarbamoil)-5-[[4-aminobenzoi]amino]pentil]tiofeno-2-carboxamida, ácido (4S)-4-amino-5-oxo-5-[[[(5R)-6-oxo-6-[2-(2-tienil)etilamino]-5-(tiofeno-2-carbonilamino)hexil]amino]pentanoico, 2-[[[6-amino-1,3-benzotiazol-2-il]sulfanil]-N-(2-fluorofenil)acetamida, N-(5-amino-2-metoxi-fenil)-2,4-dicloro-benzamida, N-(6-amino-4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida, 3-amino-N'-[2-(2-naftiloxi)acetil]-5-nitro-benzohidrazida, 2-(2-aminofenil)sulfanil-N-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-2-fenil-acetamida, 2-[[2-[2-[[2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoil]amino]propanoilamino]acetil]amino]acetato de etilo, 2-amino-5-cloro-N-(4-piridilmetil)benzamida, 8-nitronaftalen-1-amina, ácido 2-amino-3-ciclopropil-propanoico, 2-(2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanamina, 2-amino-N-[(E)-1-(2-hidroxifenil)etilidenamino]benzamida, ácido (2R)-2-amino-3-benzhidrilsulfanilpropanoico, tert-butilo 2-aminopropanoato, 2-[4-(1-etilpropil)fenoxi]-5-(trifluorometil)anilina, N1-metilbenceno-1,3-diamina, 1-(4-aminofenil)
 20 sulfanil-3-(dietilamino)propan-2-ol, N-(4-aminofenil)-2,2-dimetil-propanamida, ácido 2-amino-3-(4-nitrofenilo)butanoico, 2-(2-amino-5-bromo-fenil)-4-metil-benzo[g]quinoxalin-3-ona, N-[3-[(2-aminofenil)metilamino]-1-metil-3-oxo-propil]-2-fenil-quinolin-4-carboxamida, N-[2-[(2-aminofenil) metilamino]-2-oxo-1-fenil-etil]-2-fenil-quinolin-4-carboxamida, (5S)-5-(4-aminobutil)-3-[4-(o-tolil)fenil]imidazolidina-2,4-diona, (5S)-5-(4-aminobutil)-3-[4-(benzotiofen-2-il)-1-naftil]-2-tioxo-imidazolidin-4-ona, 2-amino-4,6-ditert-butyl-fenol, 5-(aminometil)-2,4-dimetil-piridin-3-amina, 3-amino-N-[5-hidroxi-1-(2,4,6-triclorofenil)pirazol-3-il]benzamida, (2R)-2-amino-3-(4-fluorofenil)-N-[4-guanidino-1-(1-piperidilmetil)butil]propanamida, ácido 3-[[2-[2-(2-(3-aminopropilcarbamoilo)fenil]benzoil)-[(2,5-difluorofenil)metil]amino]propanoico, N-[(4-acetamidofenil)metil]-N-(3-amino-2,2-dimetil-propil)-2-(4-etilfenil)piridin-4-carboxamida, N-(3-aminopropil)-2-(4-etilfenil)-N-[[3,4,5-trimetoxifenil]metil] piridina-4-carboxamida, N-(2-aminoetil)-5-(4-fluorofenil)-N-(2-piridilmetil)piridina-3-carboxamida, N-[[4-(aminometil)fenil]metil]-5-(1-naftil)-N-(2-piridilmetil)piridin-3-carboxamida, 2-(3-acetilfenil)-N-(3-aminopropil)-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)pirin-4-carboxamida, 2-
 25 [(4S, 5R)-2-[(1R)-1-amino-2-(4-fluorofenil)etil]-5-(2-naftil)tetrahidropiran-4-il]acetanitrilo, (2R)-2-amino-1-[(2S,4R)-4-benciloxi-2-[2-(1,2,4-triazol-4-il)etil]pirrolidin-1-il]-3-(4-fluorofenil)propan-1-ona, (2R)-2-amino-3-fenil-1-[4-fenil-4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-piperidil]propan-1-ona, N'-ciclododeciletano-1,2-diamina, 7-[2-[(2-amino-2-metil-propilo)amino]pirimidin-4-il]-6-(4-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-pirazolo[1,2-a]pirazol-5-ona, 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzothiepin-5-amina, ácido 5-[(2R,3R,4S)-3-amino-4-(metoxicarbonilamino)tetrahidrotiofen-2-il]pentanoico, 3-(2-aminofenilo)sulfanil-3-(3,4-diclorofenil)-1-fenil-propan-1-ona, y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Los compuestos de amina primaria de la presente invención pueden administrarse al sujeto para tratar el trastorno ocular (por ejemplo, degeneración macular o enfermedad de Stargardt) usando métodos de suministro convencionales que incluyen, por ejemplo, inyecciones oftálmicas, tópicas, parenterales, subcutáneas, intravenosas, intraarticulares, intratecales, intramusculares, intraperitoneales, intradérmicas, o por vía transdérmica, bucal, sublingual, oral o por inhalación. El enfoque particular y la dosis que se usa para un sujeto en particular dependen de varios factores que incluyen, por ejemplo, la salud general, el peso y la edad del sujeto. En base a factores como estos, un médico puede seleccionar un enfoque apropiado para el tratamiento.

El tratamiento de acuerdo con el método que se describe en la presente puede alterarse, detenerse o reiniciarse en un sujeto dependiendo del estado del trastorno ocular. El tratamiento puede llevarse a cabo según los intervalos que se determinen apropiados por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la administración puede llevarse a cabo 1, 2, 3 o 4 veces al día. El compuesto de amina primaria puede administrarse después de que haya ocurrido la inducción de la degeneración macular.

Los métodos de tratamiento pueden incluir administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de amina primaria. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva forma parte de la capacidad de aquellos expertos en la técnica. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden elegirse por el médico individual en vista de la condición del sujeto.

La formulación de compuestos farmacéuticos para su uso en los modos de administración que se mencionan anteriormente (y otros) se describen en, por ejemplo, Remingtons Pharmaceutical Sciences (18va. edición), ed. A. Gennaro, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (véase también, por ejemplo, M.J. Rathbone, ed., Oral Mucosal Drug Delivery, Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series, Marcel Dekker, Inc., N.Y., EE. UU., 1996; M.J. Rathbone et al., Eds., Modified-Release Drug Delivery Technology, Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series, Marcel Dekker, Inc., N.Y., EE. UU., 2003; Ghosh et al., eds., Drug Delivery to the Oral Cavity, Drugs and the Pharmaceutical Sciences Series, Marcel Dekker, Inc., N.Y., EE.UU., 1999.

En un ejemplo, el compuesto de amina primaria puede proporcionarse en una preparación oftálmica que puede administrarse en el ojo del sujeto. La preparación oftálmica puede contener el compuesto de amina primaria en una solución, suspensión o ungüento farmacéuticamente aceptable. Algunas variaciones en la concentración ocurrirán

- 5 necesariamente, dependiendo del compuesto de amina primaria particular que se emplea, la condición del sujeto a tratar y similares, y la persona responsable del tratamiento determinará la concentración más adecuada para el sujeto individual. La preparación oftálmica puede encontrarse en forma de una solución acuosa estéril que contiene, si resulta conveniente, ingredientes adicionales, por ejemplo, conservantes, reguladores, agentes de tonicidad, antioxidantes, estabilizantes, agentes humectantes o clarificantes no iónicos y agentes que aumentan la viscosidad.
- 10 Ejemplos de conservantes para su uso en una solución como tal incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, clorobutanol, timerosal y similares. Ejemplos de reguladores incluyen ácido bórico, bicarbonato de sodio y potasio, boratos de sodio y potasio, carbonato de sodio y potasio, acetato de sodio y bifosfato de sodio, en cantidades suficientes para mantener el pH entre aproximadamente pH 6 y aproximadamente pH 8 y, por ejemplo, entre aproximadamente pH 7 y aproximadamente pH 7,5. Ejemplos de agentes de tonicidad incluyen dextrano 40, dextrano 70, dextrosa, glicerina, cloruro de potasio, propilenglicol, y cloruro de sodio.
- 15 Ejemplos de antioxidantes y estabilizadores incluyen bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfito de sodio y tiourea. Ejemplos de agentes humectantes y clarificantes incluyen polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 282 y tiloxapol. Ejemplos de agentes que aumentan la viscosidad incluyen gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, lanolina, metilcelulosa, vaselina, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa. La preparación oftálmica se administrará tópicamente en el ojo del sujeto que necesita tratamiento mediante métodos convencionales, por ejemplo, en forma de gotas o bañando el ojo en la solución oftálmica.
- 20 El compuesto de amina primaria puede formularse además para administración tópica a través de la piel. "Sistemas de suministro tópicos" incluyen además parches transdérmicos que contienen el ingrediente a administrar. El suministro a través de la piel se puede alcanzar además mediante iontoforesis o electrotransporte, si resulta conveniente.
- 25 Las formulaciones para administración tópica en la piel pueden incluir, por ejemplo, ungüentos, cremas, geles y pastas que comprenden el compuesto de amina primaria en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La formulación del compuesto de amina primaria para su uso tópico incluye la preparación de bases de ungüento oleaginosas o solubles en agua, como se conoce bien por aquellos de la técnica. Por ejemplo, estas formulaciones pueden incluir aceites vegetales, grasas animales y, por ejemplo, hidrocarburos semisólidos que se obtienen a partir del petróleo. Los componentes particulares que se usan pueden incluir ungüento blanco, ungüento amarillo, cera de cetilésteres, ácido oleico, aceite de oliva, parafina, vaselina, vaselina blanca, espermaceti, glicerito de almidón, cera blanca, cera amarilla, lanolina, lanolina anhidra y monoestearato de glicerilo. Además, se pueden usar diversas bases de ungüentos solubles en agua, que incluyen éteres de glicol y derivados, polietilenglicoles, estearato de polioxilo 40 y polisorbatos.
- 30 Los sujetos afectados o en riesgo de degeneración macular, que no son fácilmente accesibles o adecuados para la administración oftálmica (por ejemplo, gotas para los ojos) y/o tópica, pueden tratarse mediante un enfoque sistémico, tal como infusión intravenosa. Por ejemplo, el compuesto de amina primaria puede administrarse a una dosis baja mediante infusión intravenosa continua. En otro ejemplo, en el que un paciente requiere atención a largo plazo, se puede administrar el compuesto de amina primaria de manera intermitente (por ejemplo, cada 12-24 horas). En una variación de este enfoque, se puede seguir la dosis inicial o de carga por dosis de mantenimiento que son inferiores a (por ejemplo, la mitad) de la dosis de carga o mediante infusión continua. La duración de dicho tratamiento puede determinarse por aquellos expertos en la técnica, en base a factores, por ejemplo, la gravedad de la afección y la observación de mejoras.
- 35 Cuando se administra el compuesto de amina primaria al sujeto por infusión intravenosa, pueden usarse dispositivos y equipos (por ejemplo, catéteres, como catéteres venosos centrales o periféricos, tubos, cámaras de goteo, bombillas de retroceso, sitios de inyección Y, llaves de paso y bolsas de infusión) que sean compatibles con el compuesto de amina primaria.
- 40 Según se analiza anteriormente, los compuestos de amina primaria pueden administrarse a un sujeto para tratar o prevenir la degeneración macular y otras formas de enfermedad retiniana cuya etiología incluye expulsión de todo-trans-RAL aberrante. Otras enfermedades, trastornos o condiciones caracterizadas por todo-trans-RAL aberrante pueden tratarse de manera similar.
- 45
- 50 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que se diagnostica con síntomas de degeneración macular. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que se identifica como en riesgo de desarrollar degeneración macular (los factores de riesgo incluyen antecedentes de tabaquismo, edad, sexo femenino y antecedentes familiares). Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que tiene AMD seca en ambos ojos. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que tiene AMD húmeda en un ojo, pero AMD seca en el otro ojo. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que se diagnostica con enfermedad de Stargardt. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que se diagnostica con síntomas de otras formas de enfermedad retiniana cuya etiología incluye expulsión de todo-trans-RAL aberrante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que se identifica como en riesgo de desarrollar otras formas de enfermedad retiniana cuya
- 55

etiología incluye expulsión de todo-trans-RAL aberrante. El compuesto puede administrarse de manera profiláctica. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un sujeto que se diagnostica con la enfermedad antes de que el daño retiniano sea evidente. Un sujeto humano puede saber que necesita el tratamiento o la prevención de la degeneración macular.

Un sujeto puede monitorearse en cuanto a la magnitud de la degeneración macular. Un sujeto puede monitorearse mediante una variedad de formas, tales como examen ocular, examen ocular dilatado, examen fundoscópico, prueba de agudeza visual y/o biopsia. El monitoreo puede realizarse en una variedad de momentos. Por ejemplo, un sujeto puede monitorearse después de que un compuesto se administra. El monitoreo puede ocurrir, por ejemplo, un día, una semana, dos semanas, un mes, dos meses, seis meses, un año, dos años, cinco años o en cualquier otro período de tiempo posterior a la primera administración de un compuesto. Un sujeto puede monitorearse de manera repetida. La dosis de un compuesto puede alterarse en respuesta al monitoreo.

Los métodos que se describen pueden combinarse con otros métodos para tratar o prevenir la degeneración macular u otras formas de enfermedad retiniana cuya etiología incluye expulsión de todo-trans-RAL aberrante, como la terapia fotodinámica. Por ejemplo, un paciente puede tratarse con más de una terapia para una o más enfermedades o trastornos. Por ejemplo, un paciente puede tener un ojo afectado con AMD de forma seca, que se trata con un compuesto de la invención, y el otro ojo afectado con AMD de forma húmeda, que se trata con, por ejemplo, terapia fotodinámica.

El compuesto de amina primaria que se describe en la presente puede administrarse como parte de una terapia combinatoria con agentes terapéuticos adicionales. La frase "terapia combinatoria" o "terapia de combinación" abarca la administración de un compuesto de amina primaria y uno o más agentes terapéuticos como parte de un régimen de tratamiento específico que se dirige a proporcionar un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación se lleva a cabo normalmente durante un período definido (comúnmente, minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia combinatoria" o la "terapia de combinación" se dirigen a abarcar la administración de estos agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en el que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de manera sustancialmente simultánea. Se puede lograr una administración sustancialmente simultánea, por ejemplo, mediante la administración al sujeto de una dosis individual que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o de dosis individuales múltiples para cada uno de los agentes terapéuticos. Se puede efectuar la administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico por cualquier ruta apropiada que incluye, pero sin limitación, rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares y absorción directa a través del tejido de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma ruta o por rutas diferentes. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

La invención se ilustra de manera adicional mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

Formación de base de Schiff entre retinal y aminas seleccionadas

Se evaluaron 5 fármacos aprobados por la FDA que contienen grupos amino primarios para determinar si reaccionan con el grupo aldehído de todo-trans-RAL para formar conjugados (base de Schiff) bajo las condiciones fisiológicas del ojo. Los cinco fármacos aprobados por la FDA incluyeron Potaba, Paser, Seromycin, Cuprimine, y Lyrica.

La formación de conjugados (base de Schiff) entre retinal y compuestos de amina primaria que contienen un grupo amino (fármacos putativos) es el mecanismo clave para controlar los niveles de todo-trans-RAL en la retina e impedir la degeneración retiniana. La estabilidad de estos conjugados es un factor importante que puede determinar la actividad biológica de los fármacos. Para estandarizar las condiciones de formación de base de Schiff, todas las reacciones se realizaron en etanol al 90% en agua regulada con regulador fosfato 0,1 M, pH 7,0. La solución madre de retinal se preparó como nueva en etanol. Su concentración final se determinó por espectrofotometría a 380 nm ($\epsilon = 42,880$). Todos los procedimientos se llevaron a cabo en la oscuridad. Se inició la formación de la base de Schiff mediante la adición de solución madre de retinal a un exceso de 2 moles de amina evaluada disuelta en el regulador de reacción. La mezcla de reacción se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. La tasa de estado estacionario de la formación de la base de Schiff se obtuvo a partir de cambios de absorbancia a 380 y 440 nm (510 nm para aminas aromáticas) correspondientes a base de Schiff protonada y de retinal libre, respectivamente. Para investigar la estabilidad de los conjugados de retinal dados, una mezcla de base de Schiff purificada por HPLC del compuesto seleccionado y fosfatidilocolina se secaron en SpeedVac. Luego, la base de Schiff y los lípidos se superpusieron con regulador fosfato 0,1 M y se sometieron a sonicación inmediatamente para formar liposomas. Las muestras se extrajeron con hexano continuando con incubación de 30 minutos a temperatura ambiente. La ruptura de la base de Schiff se monitoreó mediante detección por HPLC de retinal libre que se extrajo de la mezcla de reacción.

Las Figs. 3-5 ilustran los espectros UV/Vis para los fármacos aprobados por la FDA. Los fármacos aprobados por la FDA que se activaron fácilmente formaron una base de Schiff con todo-trans-RAL según se evidencia mediante un

diferencial sustancial entre los espectros de la base de Schiff no protonada y protonada. Al mismo tiempo, los compuestos que estaban inactivos no formaron fácilmente una base de Schiff con todo trans-RAL y mostraron poco diferencial en los espectros. De los fármacos aprobados por la FDA que se evaluaron, Paser, Seromycin y Lyrica fácilmente formaron bases de Schiff estables con todo-trans-RAL. En contraste, Potaba y Curprimine no formaron bases de Schiff estables con todo trans-RAL de manera fácil.

Ejemplo 2

Se evaluaron 20 fármacos aprobados por la FDA que contienen grupos amino primarios para determinar si reaccionan con el grupo aldehído de todo-trans-RAL para reducir sus niveles tóxicos en el ojo después de la exposición a la luz y evitar su condensación en conjugados tóxicos. Los fármacos aprobados por la FDA incluyen Flumadine, Nameda, Potaba, Dapsone, Paser, Luvox, Seromycin, Aminohippurate Sodium, Cuprimine, Januvia, Primaxin I.M., Prinivil, Sulfamylon, Exforge, Stalevo, Sodium Diuril, Lyrica, Asacol, Tamiflu o Rilutek. Para estos experimentos, se usaron ratones ABCA4^{-/-} / RDH8^{-/-} como modelos para la enfermedad de Stargardt y AMD. Se emplearon métodos analíticos para determinar la farmacodinámica y farmacocinética de los fármacos candidatos que incluyen: HPLC/MS/MS para el análisis de retinoides y secciones histológicas y OCT para la evaluación de la patología retiniana. La cantidad relativa de retinoides y su composición se correlaciona fuertemente con el estado de salud de la retina. Los fármacos aprobados por la FDA se determinaron como efectivos para el tratamiento de la degeneración retiniana si una vez que se administraban a ratones a ABCA4^{-/-} / RDH8^{-/-}, los ratones mostraban un resultado de tomografía de coherencia óptica de al menos aproximadamente 2,5 y el fármaco aumentaba la cantidad de 11-cis-retinal al menos aproximadamente 30% en comparación con el animal de control sin tratar. Las metodologías para realizar el análisis en ratones ABCA4^{-/-} / RDH8^{-/-} se describen a continuación.

Animales

Se generaron y genotiparon ratones Rdh8^{-/-} como se describe previamente en J. Biol. Chem 280, 188-18832 (2005).

Los ratones Abca4^{-/-} se generaron también mediante procedimientos convencionales (Ingenious Targeting, Inc., Stony Brook, NY). El vector dirigido se construyó reemplazando el exón 1 con el cassette neo según se describe por Cell, 98 13-23 (1999). No se detectó inmunoreactividad contra ABCA4 en extractos oculares de estos ratones mediante inmunocitoquímica o inmunoblotmg. Los ratones Abca4^{-/-} se mantuvieron con fondos mixtos pigmentados ya sean 129Sv/Ev o C57BL/6, y sus hermanos se usaron para la mayoría de los experimentos. Los ratones Abca4^{-/-} / Rdh8^{-/-} se establecieron cruzando ratones Abca4^{-/-} con ratones Rdh8^{-/-}. El genotipado de los ratones se llevó a cabo mediante PCR con cebadores ABCR1 (5'-gccagtggtcgatctgtctagc-3') d ABCR2 (5'-cacaaggccgctaggaccacg-3') para tipo salvaje (WT) (619 pb) y A0 (5'-ccacagcacacatcagcattctcc-3') y N1 (5'-tgcgaggccagaggccactgtgtagc-3') para eliminación dirigida (455 pb). Los productos de PCR se clonaron y secuenciaron para verificar sus identidades. Los ratones Rdh8^{-/-} Abca4^{-/-} fueron fértiles y no mostraron anomalías de desarrollo obvias.

Extracción y análisis por HPLC de retinoides no polares

Todos los procedimientos experimentales que se relacionan con la extracción, derivatización y separación de retinoides de ojos de ratón disecados se llevaron a cabo bajo una tenue luz roja. Se homogeneizaron dos ojos de ratón completos en 1 ml de regulador fosfato 50 mM, pH 7,0, que contiene etanol al 50% y NH₂OH 10 mM. Se añadió metanol helado (1 ml) a los homogeneizados 20 minutos después de la incubación a temperatura ambiente (RT), los retinoides no polares se extrajeron dos veces con 4 ml de hexano. La fase orgánica se recolectó, se secó en un SpeedVac y se volvió a solubilizar en 0,3 ml de hexano. Tres clases principales de retinoides (ésteres de retinil ésteres, oximas de retinal y retinoles), así como sus isómeros geométricos, se separaron en una sola corrida por HPLC en fase normal usando una columna Agilent Si, 5 mm, 4,5 x 250 mm y un gradiente progresivo de acetato de etilo en hexano (0,5% por 15 min, y 6% durante hasta 60 min) a una velocidad de flujo de 1,4 ml/min (Fig. 6). Los retinoides se detectaron a 325 nm (retinil ésteres de y retinoles) y 350 nm (retinil oximas) con un detector de haz de diodos. Aquellos de interés se cuantificaron en base a las áreas bajo sus picos que se calcularon con la asistencia del software HP Chemstation A.03.03 y se compararon con áreas que se calcularon en base a cantidades conocidas de estándares sintéticos trazados como una curva estándar.

Espectrometría de masas de retinoides

Se usó una técnica complementaria, la espectrometría de masas, para detectar, identificar y cuantificar los retinoides y sus derivados en tejido ocular. La cadena de retinoides de polieno conjugado contribuye a una absorción de luz relativamente fuerte en UV y longitudes de onda visibles. De este modo, los espectros de absorbancia proporcionaron información con respecto al número de enlaces dobles conjugados. Además, ligeras diferencias en las longitudes de onda de máxima absorbancia y en las formas de los espectros permitieron la identificación precisa de isómeros de retinoides. Sin embargo, una limitación de este método es la baja selectividad de su absorbancia UV-Vis, que exige condiciones cromatográficas cuidadosamente diseñadas e identificación precisa de los compuestos que se analizan. Este análisis puede convertirse especialmente en un desafío cuando se presentan isómeros geométricos múltiples de retinoides en baja abundancia (menor que 3 pmols/ojo) o compuestos no identificados. De este modo, se usa una técnica alternativa, la espectrometría de masas combinada con cromatografía líquida de alto rendimiento (LC-MS)

para abordar este problema. Los espectros de masas de retinoides se adquirieron usando un espectrómetro de masas de trampa lineal de iones de alto rendimiento LXQ (Thermo Scientific, Waltham, MA) que se conecta con un sistema HPLC Agilent 1100 e interactúa con una fuente de ionización química a presión atmosférica (APCI). La fuente APCI en un modo de ionización positiva se elige para la metodología LC-MS debido a su rango dinámico amplio y su capacidad para operar a los altos caudales requeridos para la separación de retinoides por HPLC. La mayor ventaja de la LC-MS es su sensibilidad que alcanza los límites de detección y cuantificación de retinoides en los rangos de 10 a 50 fmol y 20 a 200 fmol, respectivamente. Además, este instrumento LXQ tiene la capacidad de realizar análisis MSn que proporcionan la identificación estructural definitiva.

10 Detección y cuantificación de productos de condensación de amina retinal en ojo de ratón

Los ojos de ratones que se trataron con compuestos que contienen aminas primarias se homogeneizaron en regulador Tris/HCl, pH 9,0, en metanol al 50% y se extrajeron con hexano o acetato de etilo dependiendo de la polaridad, se secaron y se resuspendieron en acetonitrilo. Después de la centrifugación, los compuestos que se extrajeron en el sobrenadante se separaron por cromatografía HPLC de fase inversa (Agilent Zorbax Eclipse XBD C18, columna de 5 µm, 4,6 x 150 mm) con un gradiente lineal de agua en acetonitrilo (50 - 100%) durante 20 min a un caudal fijo de 1,5 ml/min. Los conjugados de la retina se detectaron e identificaron con un espectrómetro de masas LXQ equipado con una fuente APCI. Los escaneos de MS se registraron en un modo SIM para cada compuesto individual (Fig. 7 M3). La identidad de los aductos detectados se confirmará en función de sus espectros MS². Las cantidades de conjugados de amina-retinal se cuantificarán con la ayuda de patrones sintéticos etiquetados de manera isotópica que se añaden antes de la extracción.

Imágenes de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral de ultra alta resolución (SD-OCT)

Aunque los métodos analíticos e histológicos proporcionan una caracterización exhaustiva de la retina, no pueden realizarse *in vivo*. Para reducir el número de animales sacrificados y el tiempo requerido para el análisis, SD-OCT de Biotigen (Research Triangle Park, NC) se empleó para obtener imágenes *in vivo* de retinas de ratón. Los sistemas Biotigen OCT utilizan un haz estrecho de modo único desde una fuente de luz de ancho de banda amplio para sondear la estructura de la retina a una resolución más alta (2,0 µm) en comparación con los sistemas OCT normales. Los ratones se anestesiaron mediante inyección intraperitoneal (IP) de 20 ml/g pc, de 6 mg/ml de ketamina y 0,44 mg/ml de xilazina diluida con fosfato de sodio 10 mM, pH 7,2, que contiene NaCl 100 mM. Las pupilas se dilataron con tropicamida 1%. Las imágenes SD-OCT *in vivo* se obtuvieron de ambos ojos. Cuatro imágenes adquiridas en modo B-scan se usaron para construir las imágenes promedio finales (Fig. 8). Las imágenes SD-OCT permitieron identificar cambios patológicos tempranos en la retina y monitorear la progresión o mejora/prevención de lesiones patológicas cuantitativamente bajo diversos regímenes terapéuticos en el mismo animal vivo a una resolución comparable a la obtenida mediante métodos de histopatología actuales que emplean secciones transversales de la retina.

Calificación con OCT

Las estructuras de la retina *in vivo* de los ratones *Rdh8^{-/-} Abca4^{-/-}* se obtienen por SD-OCT 7 días después de una iluminación de 10.000 lux durante 30 minutos a las 4 semanas de edad. La Fig. 9 ilustra el ratón *Rdh8^{-/-} Abca4^{-/-}* sin luz que muestra una retina saludable, mientras que la luz con 10.000 lux durante 30 min causa degeneración retiniana severa (panel izquierdo). Los efectos preventivos de los compuestos en la morfología de la retina se indican como resultado de OCT (panel derecho).

40

- Resultado 5: sin degeneración retiniana
- Resultado 4: degeneración retiniana regional (menor que 1000 µm de ancho)
- Resultado 3: degeneración retiniana ampliamente observada (mayor que 1000 µm de ancho) con reflejo de ELM
- Resultado 2: degeneración retiniana ampliamente observada (mayor que 1000 µm de ancho) sin reflejo de ELM
- Resultado 1: degeneración retiniana severa sin reflejo de los fotorreceptores así como de ratones *Rdh8^{-/-} Abca4^{-/-}* expuestos a la luz (véase panel izquierdo)

Resultados

La siguiente tabla enumera los resultados de OCT y áreas de 11-cis-retinal de Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-} que se trataron con Flumadine, Nameda, Potaba, Dapsone, Paser, Luvox, Seromycin, Aminohippurate Sodium, Cuprimine, Januvia, Primaxin I.M., Prinivil, Sulfamylon, Exforge, Stalevo, Sodium Diuril, Lyrica, Asacol, Tamiflu, o Rilutek. Según se indica en la tabla, los ratones Abca4^{-/-} Rdh8^{-/-} que se trataron con Flumadine, Dapsone, Paser, Luvox, Seromycin, Januvia, Sulfamylon, Exforge, Sodium Diuril, Lyrica, Asacol, o Rilutek tuvieron un resultado de tomografía de coherencia óptica de al menos aproximadamente 2,5 y el fármaco aumentó la cantidad de 11-cis-retinal al menos aproximadamente 30% en comparación con el animal de control sin tratar y resultó efectivo en el tratamiento de la degeneración retiniana en los ratones. Se observa que los tres fármacos aprobados por la FDA que formaron fácilmente bases de Schiff en el Ejemplo 1 con todo-trans-RAL bajo condiciones fisiológicas simuladas tuvieron un resultado de tomografía de coherencia óptica de al menos aproximadamente 2,5, aumentaron la cantidad de 11-cis-retinal al menos aproximadamente 30% en comparación con el animal de control sin tratar, y resultaron efectivos en el tratamiento de la degeneración retiniana en los ratones. En contraste, los dos fármacos aprobados por la FDA que no formaron fácilmente bases de Schiff en el ejemplo 1 con todo-trans-RAL bajo condiciones fisiológicas simuladas tuvieron un resultado de tomografía de coherencia óptica por debajo de 2,5, no aumentaron la cantidad de 11-cis-retinal al menos aproximadamente 30% en comparación con el animal de control sin tratar y no resultaron eficientes en el tratamiento de la degeneración retiniana en los ratones. Solo el compuesto 17, a saber, Lyrica, cae conforme a las presentes reivindicaciones.

TABLA

		Resultado de OCT	11cRAL (área)
1	Flumadine	≥ 2,5	135,3
2	Nameda	1,7	97,6
3	Potaba	2,3	90,6
4	Dapsona	≥ 2,5	156,5
5	Paser	≥ 2,5	151,9
6	Luvox	≥ 2,5	175,5
7	Seromicina	≥ 2,5	159,9
8	Aminohipurato de sodio	1	109,4
9	Cuprimina	1,7	118,5
10	Januvia	≥ 2,5	126,8
11	Primaxin I.M.	1,7	108,1
12	Prinivil	2,0	132,7
13	Sulfamylon	≥ 2,5	166,1
14	Exforge	≥ 2,5	173,8
15	Stalevo	1,3	86,7
16	Diurilo de sodio	≥ 2,5	139,7

ES 2 758 554 T3

17	Lyrica	$\geq 2,5$	166,5
18	Asacol	$\geq 2,5$	140,2
19	Tamiflu	1,3	87,3
20	Rilutek	$\geq 2,5$	158,2
21	Sin tratamiento	1	88,2

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de amina primaria que se selecciona a partir de grupo que consiste en:

- 5 ácido 3-aminometil-5-metilhexanoico; ácido 3-aminometil-5-metilheptanoico; ácido 3-aminometil-5-metil-octanoico; ácido 3-aminometil-5-metil-nonanoico; ácido 3-aminometil-5-metil-decanoico; ácido 3-aminometil-5-metil-undecanoico; ácido 3-aminometil-5-metil-dodecanoico; ácido 3-aminometil-5-metil-tridecanoico; ácido 3-aminometil-5-ciclopropil-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-ciclobutil-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-ciclopentilhexanoico; ácido 3-aminometil-5-ciclohexilhexanoico; ácido 3-aminometil-5-trifluorometil-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-fenil-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-(2-clorofenil)-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-(3-clorofenil)-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-(4-clorofenil)-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-(2-metoxifenil)-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-(3-metoxifenil)-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-(4-metoxifenil)-hexanoico; ácido 3-aminometil-5-(fenilmetil)-hexanoico; ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico; ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico; ácido (3R,4S)-3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico; ácido 3-aminometil-4,5-dimetilhexanoico; ácido MP (3R,4S)-3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico; ácido (3S,4S)-3-aminometil-4,5-dimetilhexanoico; ácido MP (3R,4R)-3-aminometil-4,5-dimetil-hexanoico; ácido 3-aminometil-4-isopropil-hexanoico; ácido 3-aminometil-4-isopropil-heptanoico; ácido 3-aminometil-4-isopropil-octanoico; ácido 3-aminometil-4-isopropil-nonanoico; ácido 3-aminometil-4-isopropil-decanoico; ácido 3-aminometil-4-fenil-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metoxi-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-etoxi-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-propoxi-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-isopropoxi-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-terc-butoxi-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-fluorometoxi-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-fluoroetoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-fenoxi-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(4-clorofenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3-cloro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-cloro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(4-fluoro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3-fluoro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-fluoro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(4-metoxi-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3-metoxi-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-metoxi-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(4-nitro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3-nitro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-nitrofenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-hidroxi-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-metoxi-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-etoxi-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-propoxi-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-isopropoxi-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-tert-butoxi-5-metil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-fluorometoxi-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-fluoroetoxi)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-fenoxi-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-cloro-fenoxi)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-cloro-fenoxi)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-cloro-fenoxi)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-fluoro-fenoxi)-5-metil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-fluoro-fenoxi)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-fluoro-fenoxi)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-metoxi-fenoxi)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-metoxi-fenoxi)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-metoxi-fenoxi)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-(4-trifluorometilfenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-(3-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-(2-trifluorometil-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-(4-nitro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-(3-nitro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-nitro-fenoxi)-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-benciloxi-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-hidroxi-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-metoxi-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-etoxi-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-propoxi-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-isopropoxi-5-metilheptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-tert-butoxi-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-fluorometoxi-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(2-fluoroetoxi)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-benciloxi-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-fenoxi-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(4-cloro-fenoxi)-5-metilheptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(3-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(2-cloro-fenoxi)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(4-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(3-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(2-fluoro-fenoxi)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(4-metoxi-fenoxi)-5-metilheptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(3-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(2-metoxi-fenoxi)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-(4-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-(3-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-(2-trifluorometil-fenoxi)-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-(4-nitro-fenoxi)-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-(3-nitro-fenoxi)-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-(2-nitrofenoxi)-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-cloro-fenil)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-clorofenil)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-cloro-fenil)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-metoxi-fenil)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-metoxi-fenil)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-metoxi-fenil)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-fluoro-fenil)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-fluoro-fenilo)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-fluoro-fenil)-5-metilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(4-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(3-clorofenil)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(2-cloro-fenil)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(4-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(3-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(2-metoxi-fenil)-5-metil-heptanoico;

- ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(4-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(3-fluoro-fenil)-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(2-fluoro-fenilo)-5-metil-heptanoico; ácido (3S, 5R)-3-aminometil-5-metil-oct-7-enoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-no-8-enoico; ácido (E)-(3S,5S)-3-aminometil-5-metil-oct-6-enoico; ácido (Z)-(3S,5S)-3-aminometil-5-metil-oct-6-enoico; ácido (Z)-(3S,5S)-3-aminometil-5-metil-non-6-enoico; ácido (E)-(3S,5S)-3-aminometil-5-metil-non-6-enoico; ácido (E)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metil-non-7-enoico; ácido (Z)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metil-non-7-enoico; ácido (Z)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metil-dec-7-enoico ; ácido (E)- (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-undec-7-enoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5,6,6-trimetil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5,6-dimetil-heptanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclopropil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclobutil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclopentil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclohexilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-nonanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-decanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-undecanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-dodecanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5,9-dimetil-decanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5,7-dimetil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5,8-dimetil-nonanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclopropil-5-metilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclobutil-5-metilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclopentil-5-metilhexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclohexil-5-metil-hexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclopropil-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclobutil-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclopentil-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclohexil-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclopropil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclobutil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclopentil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclohexil-5-metil-octanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-fluoro-5-metil-hexanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-fluoro-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil- 8-fluoro-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-9-fluoro-5-metil-nonanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-7,7,7-trifluoro-5-metil-heptanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-8,8,8-trifluoro-5-metil-octanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-8-fenil-octanoico; ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-fenil-hexanoico; ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-7-fenil-heptanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de estos para su uso en el tratamiento de un trastorno ocular en un sujeto que se asocia con expulsión de todo-trans-retinal aberrante en la retina o un patología retiniana en un sujeto que se asocia con expulsión de todo-trans-aberrante en el segmento externo de la retina.
2. Compuesto de amina primaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de amina primaria se usa para el tratamiento del trastorno ocular en el que el trastorno ocular es una degeneración macular o enfermedad de Stargardt.
3. Compuesto de amina primaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de amina primaria se selecciona a partir del grupo que consiste en ácido (S)-3-(aminometil-5-metilhexanoico, ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, y mezclas racémicas de estos.
4. Compuesto de amina primaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de amina primaria que se administra al sujeto incluye menos de aproximadamente 1% en peso de ácido (S)-3-(aminometil-5-metilhexanoico y más de aproximadamente 99% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico.
5. Compuesto de amina primaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de amina primaria que se administra al sujeto incluye menos de aproximadamente 1% en peso de ácido (R)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico y más de aproximadamente 99% en peso de ácido (S)-3-(aminometil-5-metilhexanoico.
6. Compuesto de amina primaria para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de amina primaria una vez que se administra al sujeto forma una base de Schiff reversible con la todo-trans-retinal sin afectar de manera adversa el rendimiento del ciclo retinoide normal; el compuesto de amina primaria cuando se administra a un ratón $Rdh8^{-/-}$ y $Abca4^{-/-}$ aumenta el resultado de la tomografía de coherencia óptica del ratón a al menos aproximadamente 2,5 y aumenta la cantidad de 11-cis-retinal al menos aproximadamente 30% en comparación con el animal de control sin tratar; en el que el compuesto de amina primaria no es un anestésico local, que incluye una amina aromática, y que demuestra bloqueo del canal de sodio cuando se administra al sujeto.

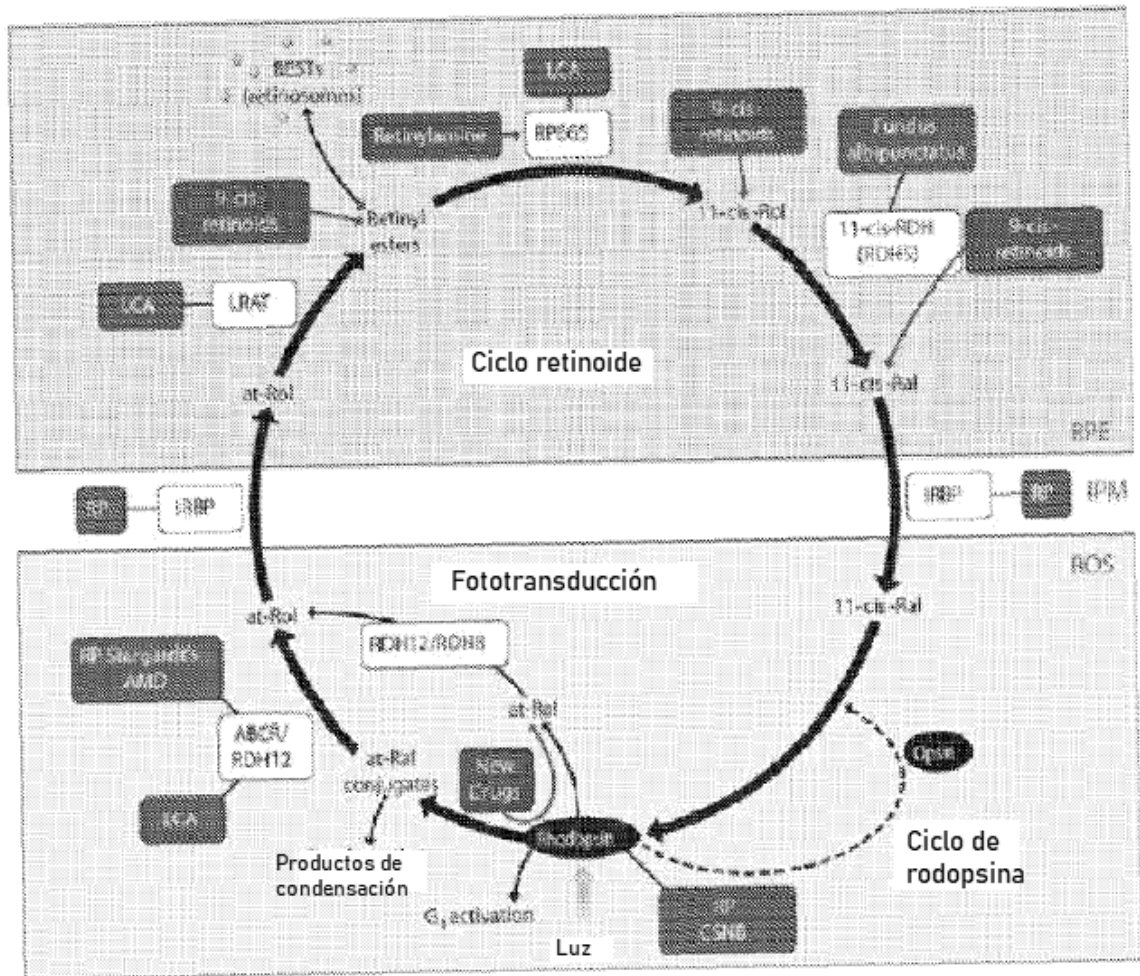


Fig. 1

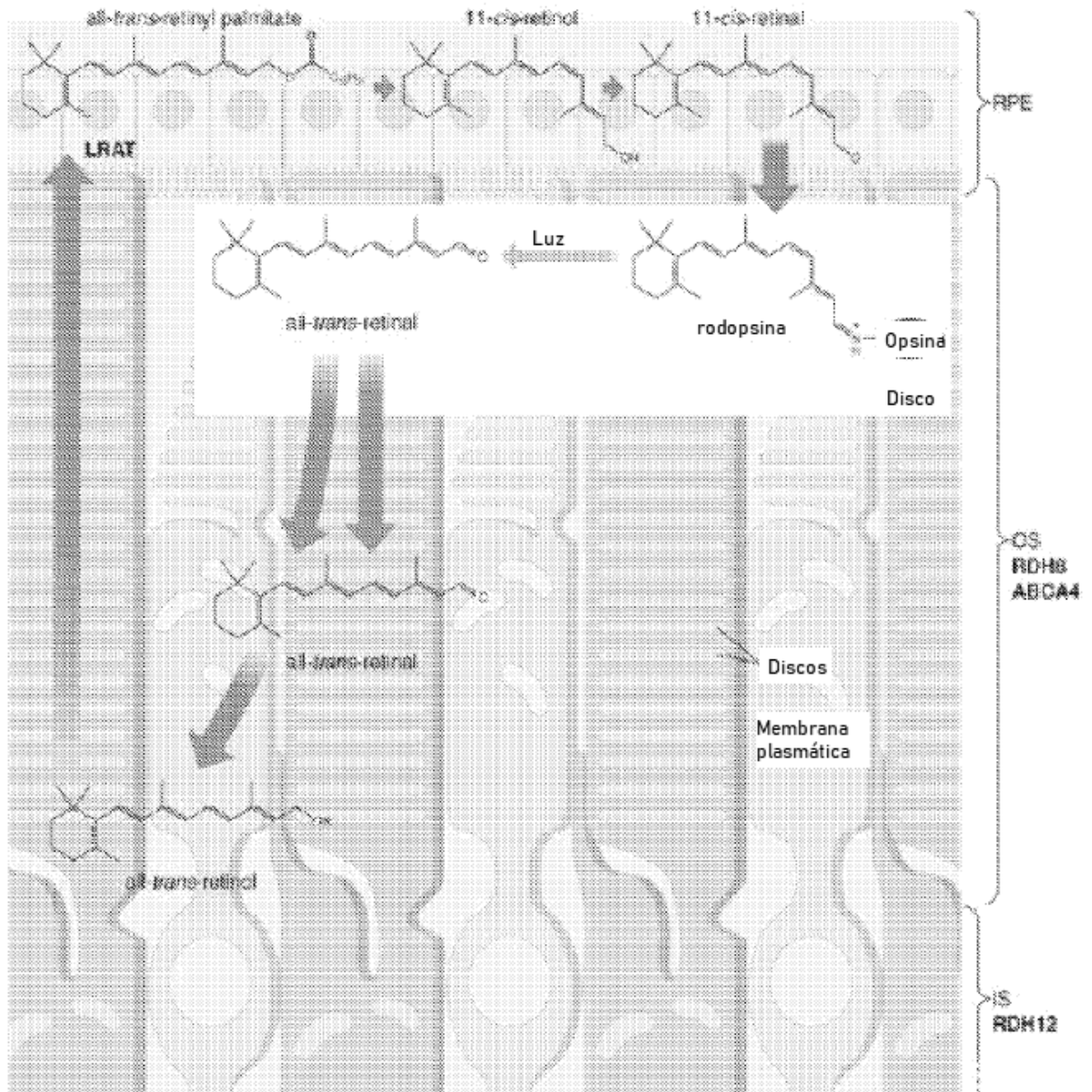
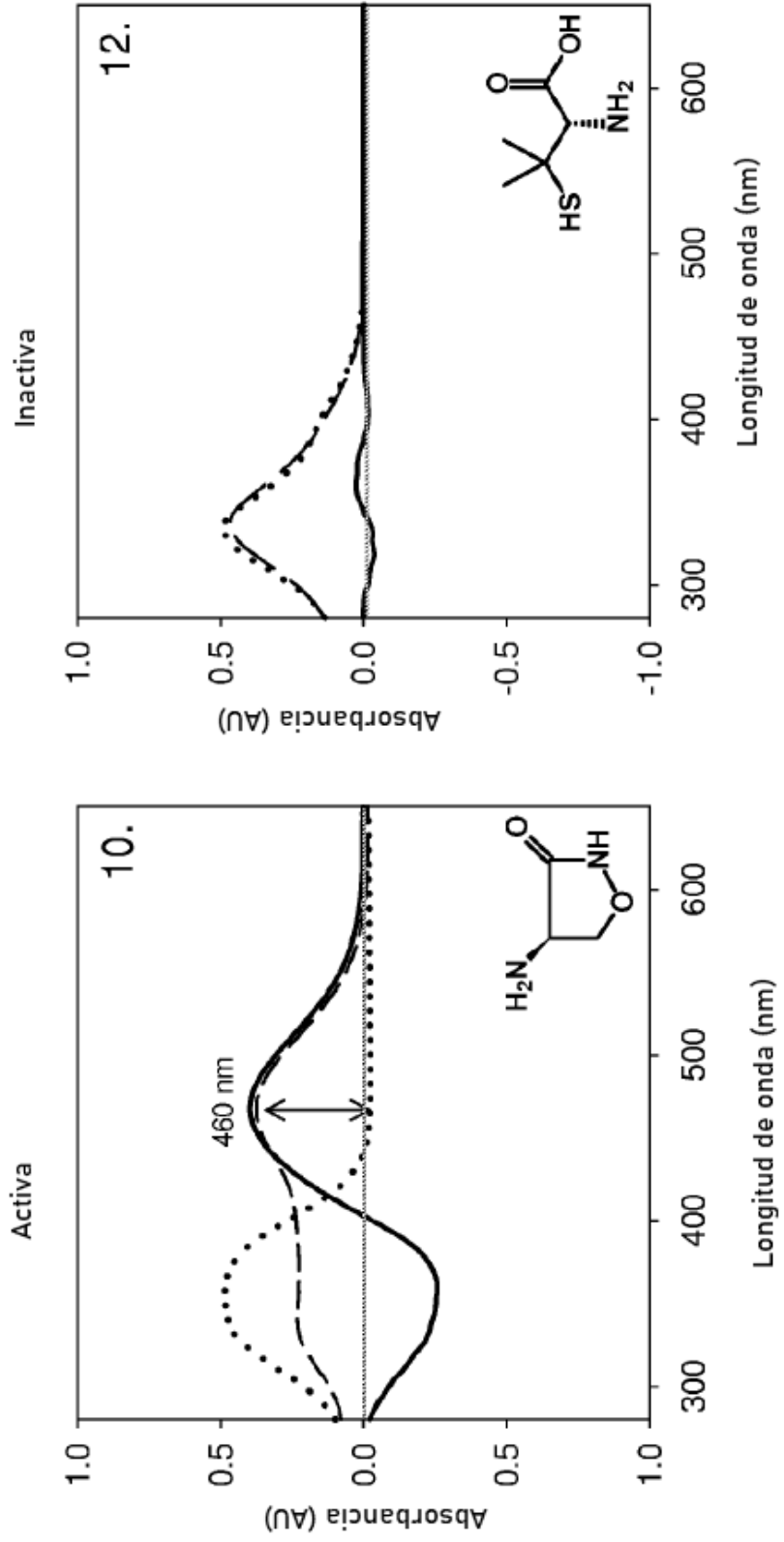
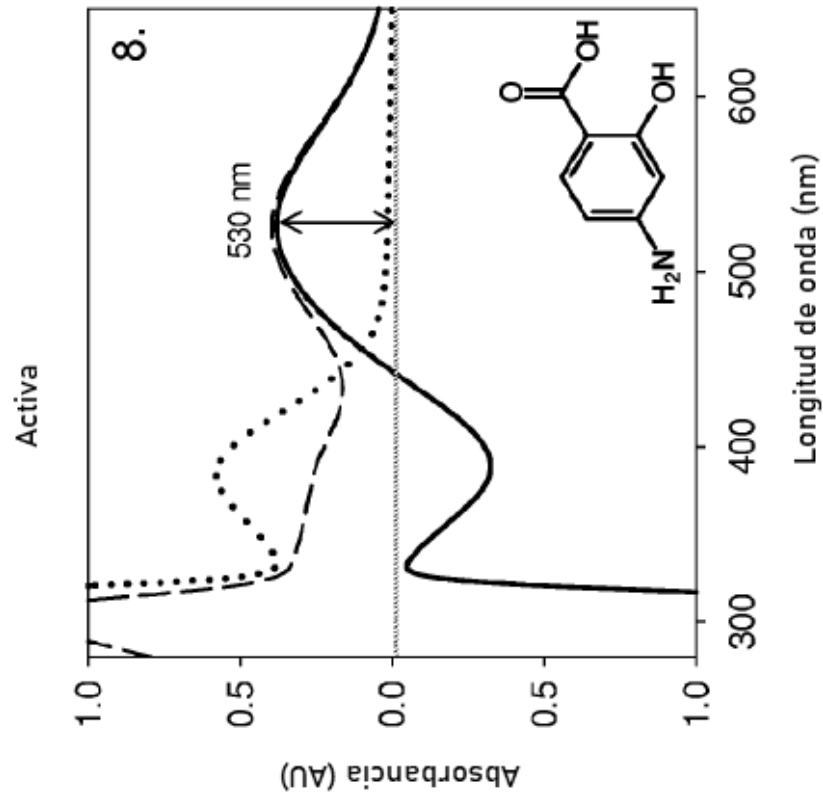
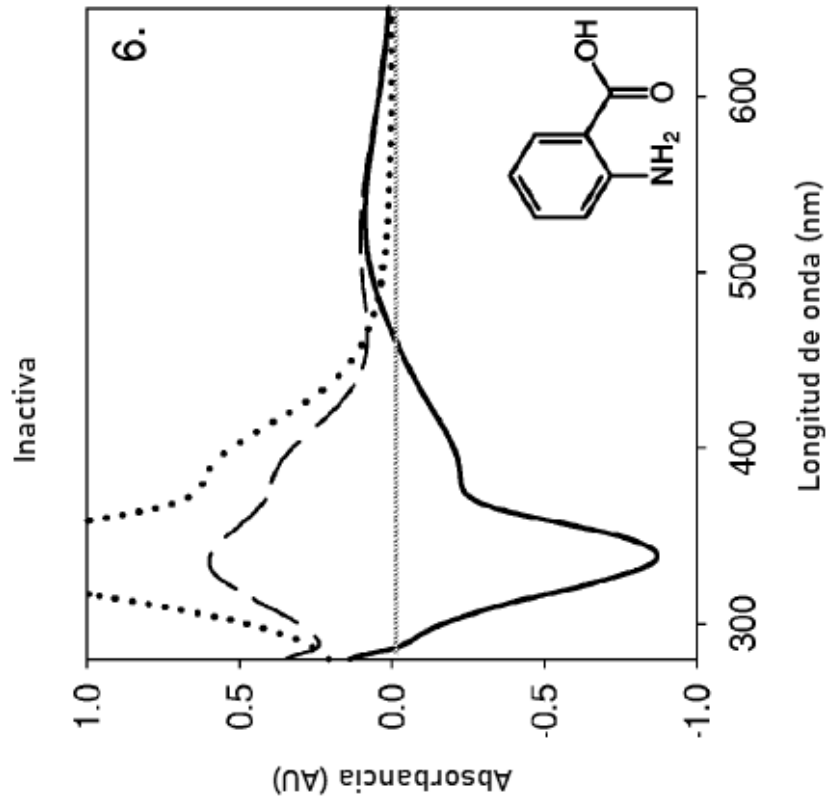


Fig. 2



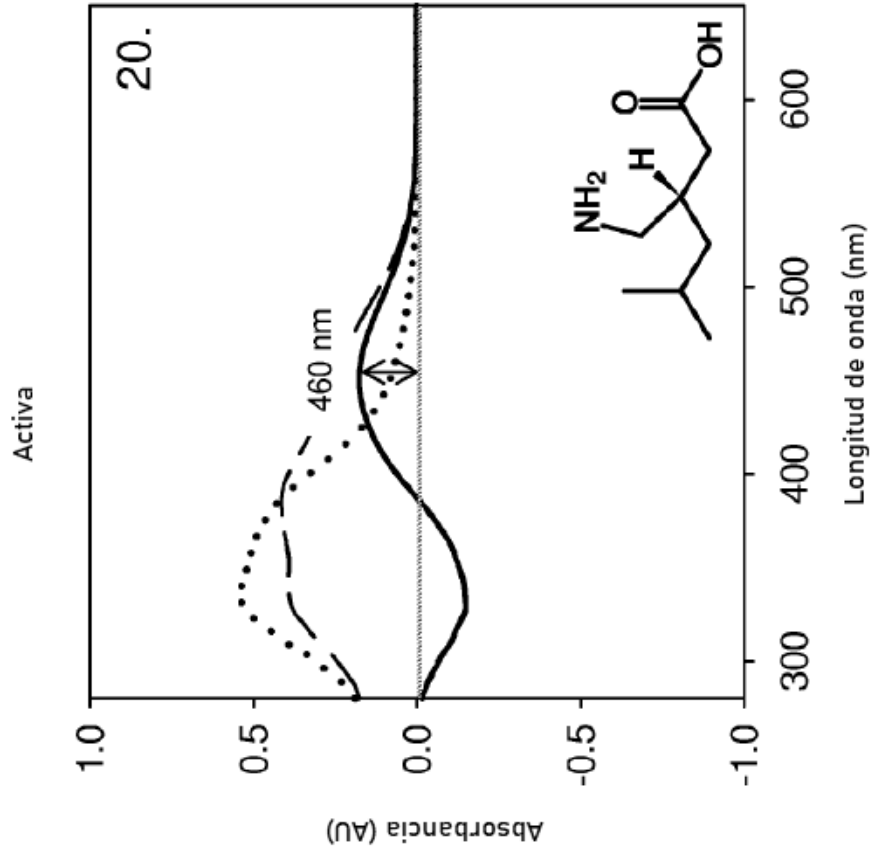
— Espectro diferencial entre base de Schiff protonada y no protonada

Fig. 3A-B



— Espectro diferencial entre base de Schiff protonada y no protonada

Fig. 4A-B



— Espectro diferencial entre base de Schiff protonada y no protonada

Fig. 5

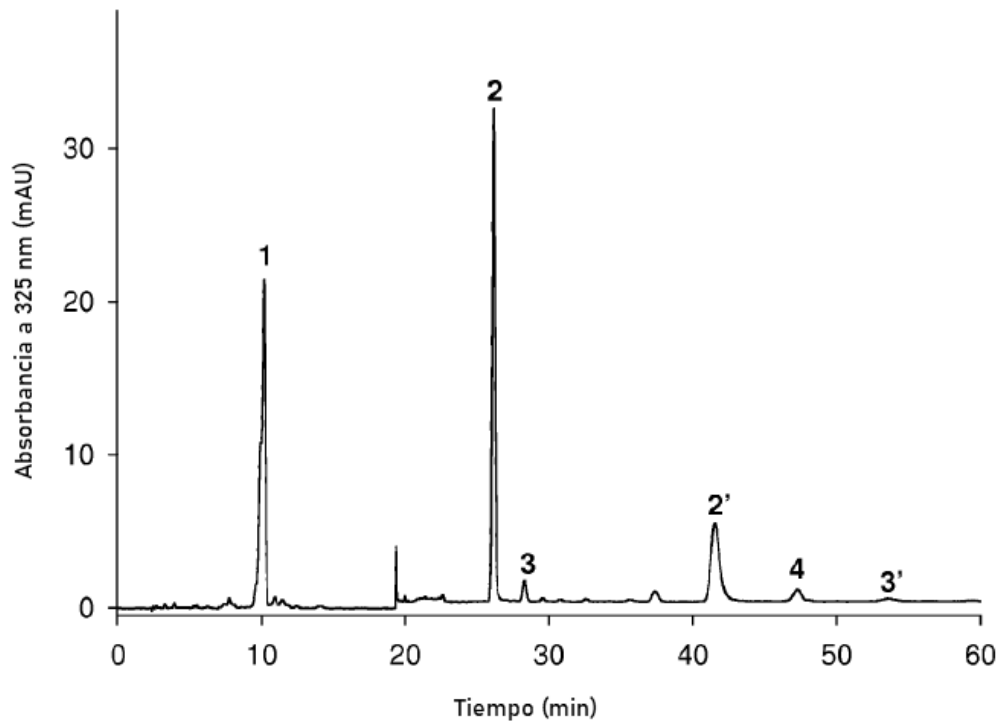


Fig. 6

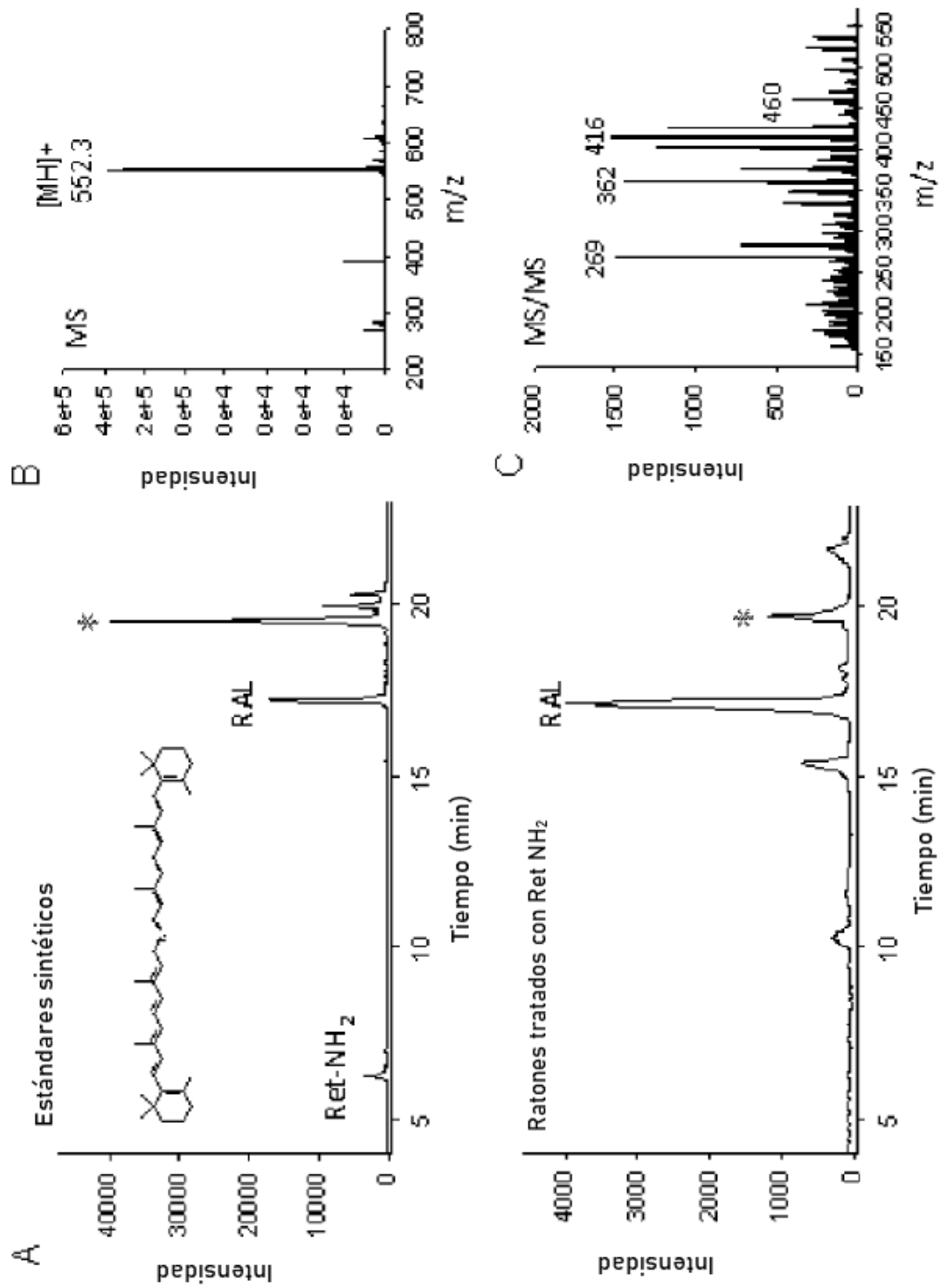


Fig. 7

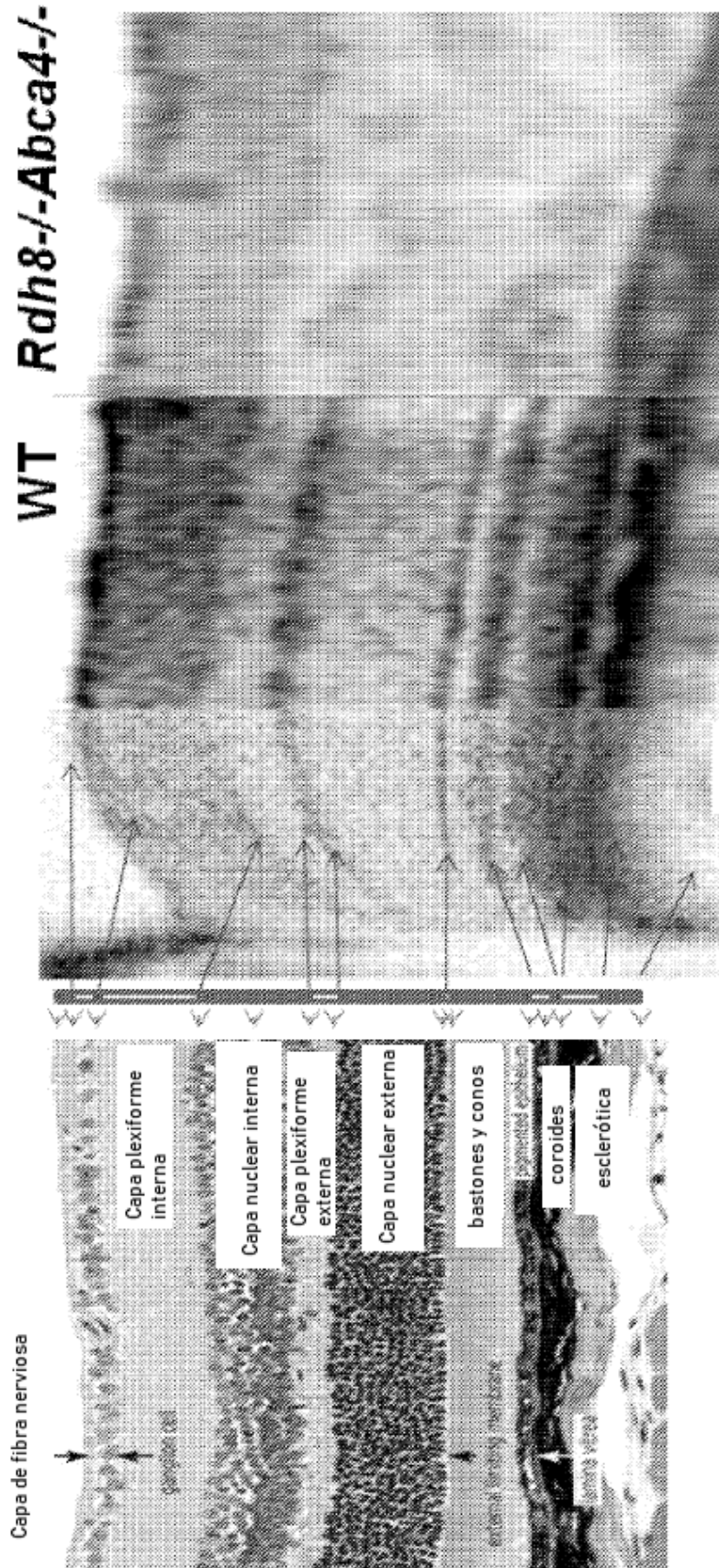


Fig. 8

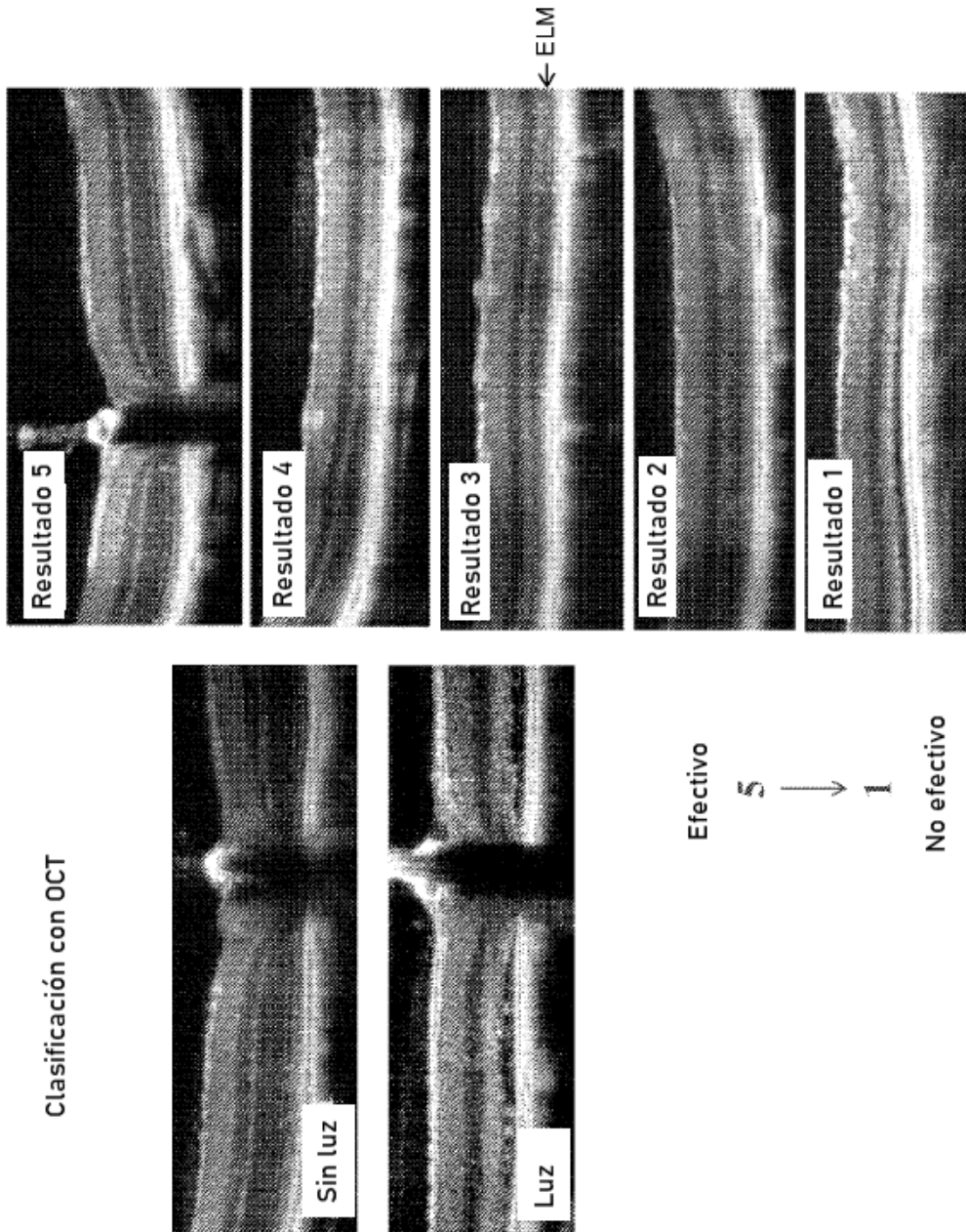


Fig. 9