

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 200**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/426** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2012 PCT/US2012/069795**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13090750**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2012 E 12857135 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2790697**

54 Título: **Usos de análogos de 4'-desferritiocina**

30 Prioridad:

**16.12.2011 US 201161576920 P**

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

**19.05.2020**

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH  
FOUNDATION, INC. (100.0%)  
223 Grinter Hall  
Gainesville, FL 32611, US**

72 Inventor/es:

**BERGERON, RAYMOND, J.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 761 200 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

Usos de análogos de 4'-desferritocina

Solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad en virtud del título 35 del Código de los Estados Unidos, artículo 119(e) de la solicitud de patente provisional de los EE. UU. U.S.S.N. 61/576 920, presentada el 16 de diciembre de 2011.

Antecedentes de la invención

10 El metabolismo del hierro en primates se caracteriza por un proceso de reciclaje altamente eficaz. Brittenham, "Disorders of Iron Metabolism: Iron Deficiency and Overload" en Hematology: Basic Principles and Practice; 3a ed.; Hoffman et al., Eds.; Churchill Livingstone: Nueva York, 2000; 397-428. En consecuencia, no hay un mecanismo específico para eliminar este metal de transición. Debido a la falta de un mecanismo de aclaramiento del hierro, la introducción de un "exceso de hierro" en este bucle metabólico cerrado a menudo conduce a una sobrecarga de hierro crónica y, en última instancia, puede conducir a un daño biológico (p. ej., daño peroxidativo del tejido). Existen varios modos por los que se introduce un exceso de hierro, incluida una dieta con alto contenido de hierro, ingesta aguda de hierro e hipoabsorción del metal. Conrad et al. "Iron Absorption and Transport" Am. J. Med. Sci. 1999, 15 318:213-229; Lieu et al. "The Roles of Iron in Health and Disease" Mol. Aspects Med. 2001, 22:1-87. En cada una de estas situaciones, se puede tratar a un sujeto mediante una sangría para reducir los niveles de hierro. Sin embargo, para los síndromes de sobrecarga de hierro que surgen de un tratamiento por transfusión crónica, p. ej., anemia aplásica y talasemia (Olivieri et al. "Iron-chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia" Blood 1997, 89:739-761; Vichinsky, "Current Issues with Blood Transfusions in Sickle Cell Disease" Semin. Hematol. 2001, 38:14-22; Kersten et al. "Long-Term Treatment of Transfusional Iron Overload with the Oral Iron Chelator Deferiprone (L1): A Dutch Multicenter Trial" Ann. Hematol. 1996, 73:247-252), la sangría no es una opción. En estos síndromes de sobrecarga de hierro secundarios, el origen del exceso de hierro son los eritrocitos transfundidos. Dado que retirar los eritrocitos para remediar la sobrecarga de hierro sería contraproducente, un método alternativo para retirar el hierro es el tratamiento por quelación.

25 Aunque se han hecho esfuerzos considerables en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para tratar la sobrecarga de hierro que surge de la talasemia, particularmente, agentes terapéuticos que se pueden administrar oralmente, la desferrioxamina B, un quelante de ferri-hidroxamato hexacoordinado producido por *Streptomyces pilosus*, es todavía el fármaco de elección. Sin embargo, la desferrioxamina B no es ideal para el tratamiento por quelación porque el hierro se retira con baja eficacia. Además, la actividad oral de la desferrioxamina B es insignificante, por lo que se requiere administración parenteral, que puede dar como resultado un cumplimiento escaso del paciente, particularmente para pacientes que necesitan tratamiento por quelación a largo plazo.

30 En los últimos años, se ha estudiado una cantidad sustancial de quelantes de metal sintéticos como posibles agentes terapéuticos activos oralmente, e.g., piridoxal isonicotinoil hidrazona (PIH, por sus siglas en inglés), hidroxipiridonas y ácido *N,N'*-bis-(2-hidroxibenclitilenodiamina)-*N,N'*-diacético (HBED, por sus siglas en inglés); sin embargo, estos quelantes sintéticos todavía no han demostrado las propiedades deseadas de un agente terapéutico quelante de metal ideal (p. ej., quelación eficaz, actividad oral adecuada y toxicidad aceptable). También se han estudiado sideróforos incluidos enterobactina y ácido rodotorúlico. Sin embargo, tanto la enterobactina como el ácido rodotorúlico exhiben toxicidad inaceptable y ninguno ha demostrado actividad oral medible. En general, aunque se ha desarrollado una gran cantidad de sideróforos y quelantes de hierro sintéticos, la mayoría se ha abandonado debido a que sus propiedades no son adecuadas para su uso en el tratamiento de la sobrecarga de hierro crónica.

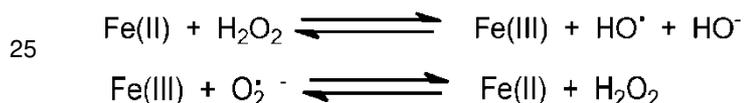
40 También se ha estudiado desferritocina, un sideróforo basado en tiazolina, aislado a partir de *Streptomyces antibioticus*. Los análogos de desferritocina, incluidos los análogos desazadesferritocina y poliéter de desferritocina se han investigado como agentes terapéuticos activos oralmente para tratar la sobrecarga de hierro. El trabajo sobre dichos análogos se describe en las solicitudes PCT internacionales, PCT/US99/19691, presentada el 31 de agosto de 1999; PCT/US2003/028304, presentada el 9 de septiembre de 2003; PCT/US2006/010945, presentada el 22 de marzo de 2006; y PCT/US2008/003433, presentada el 14 de marzo de 2008. Se halló que estos análogos son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la sobrecarga de hierro global, tal como la que surge del tratamiento por transfusión crónica usado para tratar la talasemia y otras anemias dependientes de transfusión. Existen ensayos clínicos de fase 2 en curso en los que se estudia la seguridad y la eficacia de un análogo de desferritocina en 50 pacientes con sobrecarga de hierro.

55 Aunque no se asocian típicamente a la sobrecarga de hierro, las enfermedades que incluyen degeneración macular, accidente cerebrovascular, enfermedad de intestino irritable, traumatismo craneoencefálico cerrado y lesión por reperfusión son todas enfermedades asociadas a morbilidad y mortalidad significativas. Por ejemplo, la degeneración macular resulta en la pérdida de la visión central y es una de las principales causas de ceguera y deficiencia visual en adultos mayores. Los sujetos con degeneración macular frecuentemente no pueden leer ni reconocer rostros debido a su deficiencia visual. El accidente cerebrovascular es causado por una falta de flujo sanguíneo a un área del cerebro y dependiendo del área del cerebro afectada puede dar como resultado una incapacidad para mover las extremidades en un lado del cuerpo o puede afectar el habla o la visión. La lesión por

reperusión se debe al estrés oxidativo en el tejido isquémico después de que se ha restaurado el flujo sanguíneo. La enfermedad de intestino irritable (IBD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad intestinal funcional caracterizada por dolor e incomodidad abdominal, distensión abdominal, diarrea y/o estreñimiento en ausencia de causa detectable. Aunque la IBD no conduce a problemas más graves en la mayoría de los pacientes, es una fuente de dolor crónico y fatiga para pacientes que padecen esta afección. Y finalmente el traumatismo craneoencefálico cerrado es la principal causa de muerte en niños menores de 4 años y es la causa más común de discapacidad física y deficiencia cognitiva en jóvenes. Todas estas enfermedades necesitan mejores tratamientos, incluidas nuevas estrategias para su tratamiento.

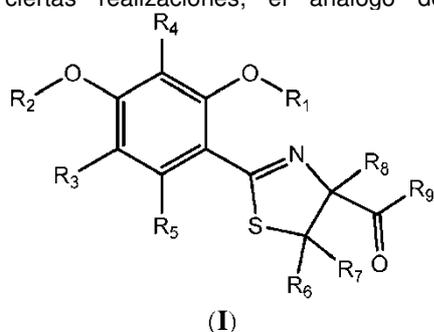
#### Compendio de la invención

La presente invención surge del reconocimiento de que la patogenia de diversas enfermedades, incluidas degeneración macular, traumatismo craneoencefálico cerrado, enfermedad de intestino irritable (IBD), accidente cerebrovascular, lesión por reperusión y otras enfermedades y afecciones, implica hierro libre y la generación de especies de oxígeno reactivas (ROS, por sus siglas en inglés), incluido anión de superóxido, peróxido de hidrógeno, ácido hipocloroso y radicales de hidroxilo, y otros radicales libres de vida más extensa. Ahora se percibe que dichos radicales son importantes contribuyentes a muchas enfermedades incluidas degeneración macular, traumatismo craneoencefálico, IBD, accidente cerebrovascular y lesión por reperusión. Según se aprecia en la técnica, el hierro libre contribuye a la formación de especies de oxígeno reactivas. Por ejemplo, los iones de  $Fe^{+2}$  en sistemas biológicos hacen reacción con especies de oxígeno para producir radicales de hidroxilo altamente reactivos a través de reacción de Fenton (ver esquema a continuación). El radical de hidroxilo es un agente oxidante altamente eficaz que hace reacción a una velocidad controlada por difusión con la mayoría de las especies orgánicas, tales como ácidos nucleicos, proteínas y lípidos. Además, los aniones de superóxido o un reductor biológico (p. ej., ácido ascórbico) pueden reducir el ion de  $Fe^{+3}$  resultante nuevamente a  $Fe^{+2}$  para una reducción de peróxido continuada que es, por lo tanto, un ciclo problemático.



Por lo tanto, las enfermedades o afecciones que conducen a hemorragia y/o una respuesta inflamatoria implican la posibilidad de que las especies de oxígeno reactivas entren en contacto con iones de  $Fe^{+2}$  para producir radicales de hidroxilo altamente reactivo y dañino. Es decir, el hierro liberado de los eritrocitos hace reacción con especies de oxígeno producidas por células inflamatorias tales como neutrófilos para producir radicales de hidroxilo que provocan lesión celular y tisular. Por lo tanto, la solución es la misma para afecciones de sobrecarga de hierro focal (p. ej., traumatismo craneoencefálico cerrado, accidente cerebrovascular hemorrágico, IBD) que para la sobrecarga de hierro global, quelación y retirada del hierro no tratado.

Se han desarrollado diversos análogos de desferritocina, incluidos análogos de poliéter de desferritocina que quelan de manera eficaz y retiran el hierro de los sistemas biológicos. Ver las solicitudes PCT internacionales PCT/US99/19691, presentada el 31 de agosto de 1999; PCT/US2003/028304, presentada el 9 de septiembre de 2003; PCT/US2006/010945, presentada el 22 de marzo de 2006; PCT/US2008/003433, presentada el 14 de marzo de 2008; PCT/US2010/002336, presentada el 25 de agosto de 2010. Por lo tanto, la presente invención aplica el uso de estos análogos, que anteriormente solo se sugirieron para su uso en el tratamiento de la sobrecarga de metal global, a enfermedades y afecciones asociadas a sobrecarga de hierro focal, tales como, degeneración macular. En ciertas realizaciones, el análogo de desferritocina útil en la presente invención es de Fórmula (I):



en donde  $R_1$ - $R_9$  son según se definen en las reivindicaciones adjuntas. En ciertas realizaciones, se usan en la presente invención análogos de desferritocina con un resto poliéter en la posición 4' del anillo de fenilo (es decir,  $R_2$  es un resto poliéter). Se halló que dichos análogos son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociados a sobrecarga de hierro focal, por ejemplo, donde se ha introducido hierro en un órgano, tejido o espacio por hemorragia o a través de una respuesta inflamatoria. En ciertas realizaciones, dichos análogos se hallaron en el

líquido cefalorraquídeo (CSF, por sus siglas en inglés) y se halló que penetran en el ojo y pueden ser útiles en el tratamiento de la degeneración macular. Esta enfermedad se asocia al daño por radicales libres que se origina por hierro no tratado o libre en el tejido u órgano respectivo. Por lo tanto, la quelación y la retirada del hierro libre en estos tejidos y órganos sería eficaz para prevenir o tratar la degeneración macular.

5 En función de este reconocimiento, la presente invención proporciona métodos para tratar y prevenir enfermedades y afecciones asociadas a sobrecarga de hierro focal y composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades y afecciones, en donde dicha enfermedad o afección es degeneración macular. La invención proporciona nuevos usos para compuestos conocidos anteriormente en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas a la sobrecarga de hierro focal, en donde dicha enfermedad o afección es degeneración macular. La invención también proporciona kits que incluyen compuestos y composiciones que se halló que son  
10 útiles en el tratamiento de dicha enfermedad y afecciones, en donde dicha enfermedad o afección es degeneración macular.

En un aspecto, la invención proporciona métodos para prevenir o tratar la degeneración macular al administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) para prevenir o tratar la degeneración macular. Se halló que los compuestos de Fórmula (I) ingresan en el ojo y quelan y retiran el hierro que se cree que contribuye a la generación de especies de oxígeno reactivas en el ojo que causan lesión biológica. Dichas especies de oxígeno reactivas son particularmente nocivas en la retina del ojo. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para administración ocular y usos de los compuestos de Fórmula (I) y composiciones de estos para el tratamiento de la degeneración macular. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica para la administración ocular está en forma de colirio. El compuesto de Fórmula (I) o una composición de este también se  
15 pueden administrar sistémicamente para el tratamiento de la degeneración macular.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para retirar hierro de tejidos u órganos en los que ha habido hemorragia o de cualquier otra manera tienen sobrecarga de hierro focal.

La presente invención también proporciona kits con el compuesto de Fórmula (I) o composiciones de este para su uso en el tratamiento de la degeneración macular. Dichos kits pueden incluir una o más formas de dosificación unitarias del compuesto o composición que se va a administrar a un sujeto. En ciertas realizaciones, el kit puede incluir suficientes formas de dosificación unitarias para un ciclo de tratamiento o para un período de tiempo específico (*p. ej.*, una semana, 10 días, 14 días, un mes). Los kits también pueden incluir información del envase que describe el uso o información de prescripción para el sujeto o un profesional sanitario. Dicha información puede ser requerida por un organismo regulador tal como la Administración de Fármacos y Alimentos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés). El kit también puede incluir opcionalmente un dispositivo para la administración del compuesto o composición, por ejemplo, un cuentagotas para administración ocular o una jeringa para administración parenteral.  
25

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se establecen en la Descripción detallada, Ejemplos, Reivindicaciones y Figuras adjuntas. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y reivindicaciones.  
30

#### Definiciones

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen en más detalla a continuación. A los efectos de la presente invención, los elementos químicos se identifican según la Tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interior y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describen allí. Además, los principios generales de la química orgánica, así como restos funcionales específicos y la reactividad se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.  
35

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos dichos compuestos, incluidos los isómeros en *cis* y *trans*, los enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de estos, y otras mezclas de estos, como dentro del alcance de la invención.  
40

Cuando se prefiere un isómero/enantiómero, en algunas realizaciones, se puede proporcionar sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también se puede denominar "ópticamente enriquecido" o "enantioméricamente enriquecido". "Ópticamente enriquecido" o "enantioméricamente enriquecido", según se usa en la presente memoria, significa que un compuesto proporcionado está comprendido por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente invención está comprendido por al menos aproximadamente 70 % en peso de un enantiómero preferido. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente invención está comprendido por al menos aproximadamente 80 % en peso de un enantiómero preferido. En ciertas realizaciones, un compuesto de la presente invención está comprendido por al menos aproximadamente 90 % en  
45

5 peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones, el compuesto está comprendido por al menos aproximadamente 95 %, 98 % o 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido para los expertos en la técnica, incluida cromatografía líquida de alta presión quirál (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparados mediante síntesis asimétricas. Ver, por ejemplo, Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

10 A menos que se indique de cualquier otra manera, también se pretende que las estructuras representadas en la presente memoria incluyan compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras representadas que difieren solo en el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$  están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos según la presente invención.

15 Cuando se indica un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, se pretende que "C<sub>1-6</sub>" abarque C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-5</sub> y C<sub>5-6</sub>.

20 Los términos "purificado", "sustancialmente purificado" y "aislado", según se usan en la presente memoria, hacen referencia a un compuesto útil en la presente invención que está libre de otros compuestos distintos con los cuales el compuesto se asocia normalmente en su estado natural, de manera que el compuesto comprende al menos 0,5 %, 1 %, 5 %, 10 %, 20 %, 50 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 %, 99,9 % de la masa, en peso, de una muestra o composición dada. En una realización, estos términos hacen referencia al compuesto que comprende al menos 95 %, 98 %, 99 % o 99,9 % de la masa, en peso, de una muestra o composición dada.

25 El término "acilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo que tiene la fórmula general -C(=O)R<sup>X1</sup>, -C(=O)OR<sup>X1</sup>, -C(=O)-O-C(=O)R<sup>X1</sup>, -C(=O)SR<sup>X1</sup>, -C(=O)N(R<sup>X1</sup>)<sub>2</sub>, -C(=S)R<sup>X1</sup>, -C(=S)N(R<sup>X1</sup>)<sub>2</sub> y -C(=S)S(R<sup>X1</sup>), -C(=NR<sup>X1</sup>)R<sup>X1</sup>, -C(=NR<sup>X1</sup>)OR<sup>X1</sup>, -C(=NR<sup>X1</sup>)SR<sup>X1</sup> y -C(=NR<sup>X1</sup>)N(R<sup>X1</sup>)<sub>2</sub>, en donde R<sup>X1</sup> es hidrógeno; halógeno; hidroxilo sustituido o insustituido; tiol sustituido o insustituido; amino sustituido o insustituido; acilo sustituido o insustituido, alifático cíclico o acíclico, sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; alquilo cíclico o acíclico, sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; alquenilo cíclico o acíclico, sustituido o insustituido, ramificado o no ramificado; alquinilo sustituido o insustituido; arilo sustituido o insustituido, heteroarilo sustituido o insustituido, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, mono o dialifaticamino, mono o diheteroalifaticamino, mono o dialquilamino, mono o diheteroalquilamino, mono o diarilamino, o mono o diheteroarilamino; o dos grupos R<sup>X1</sup> tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros. Los grupos acilo ilustrativos incluyen aldehídos (-CHO), ácidos carboxílicos (-CO<sub>2</sub>H), cetonas, haluro de acilo, ésteres, amidas, iminas, carbonatos, carbamatos y ureas. Los sustituyentes de acilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

45 El término "aciloxi" se refiere a un "hidroxilo sustituido" de fórmula (-OR<sup>i</sup>), en donde R<sup>i</sup> es un grupo acilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto oxígeno está directamente acoplado a la molécula original.

50 El término "alifático" según se usa en la presente memoria, incluye hidrocarburos saturados e insaturados, no aromáticos, de cadena lineal (*es decir*, no ramificados), ramificados, acíclicos y cíclicos (*es decir*, carbocíclicos), que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como lo apreciará un experto en la técnica, se pretende que "alifático" en la presente memoria incluya, pero no se limite a, restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Por lo tanto, según se usa en la presente memoria, el término "alquilo" incluye grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos tales como "alquenilo", "alquinilo" y similares. Además, según se usan en la presente memoria, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", y similares abarcan grupos sustituidos e insustituidos. En ciertas realizaciones, según se usa en la presente memoria, "alifático" se usa para indicar aquellos grupos alifáticos (cíclicos, acíclicos, sustituidos, insustituidos, ramificados o no ramificados) que tienen 1-20 átomos de carbono. Los sustituyentes de grupo alifático incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi,

heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

5 El término "alquilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a radicales hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada derivados de un resto hidrocarburo que contiene entre uno y veinte átomos de carbono mediante la retirada de un único átomo de hidrógeno. En algunas realizaciones, el grupo alquilo empleado en la invención contiene 1-20 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-15 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-10 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-8 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquilo empleado contiene 1-5 átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, sec-pentilo, iso-pentilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-decilo, n-undecilo, dodecilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. Los sustituyentes de grupo alquilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

20 El término "alquenilo", según se usa en la presente memoria, denota un grupo monovalente derivado de un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos una doble unión carbono-carbono por la retirada de un único átomo de hidrógeno. En ciertas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo empleado en la invención contiene 2-15 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquenilo empleado contiene 2-10 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2-8 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo alquenilo contiene 2-5 átomos de carbono. Los grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metilo-2-buten-1-ilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. Los sustituyentes de grupo alquenilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

35 El término "alquinilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos una triple unión carbono-carbono por la retirada de un único átomo de hidrógeno. En ciertas realizaciones, el grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2-20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquinilo empleado en la invención contiene 2-15 átomos de carbono. En otra realización, el grupo alquinilo empleado contiene 2-10 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-8 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo alquinilo contiene 2-5 átomos de carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. Los sustituyentes de grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

50 Los sustituyentes de átomo de carbono ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub>X<sup>-</sup>, -N(OR<sup>cc</sup>)R<sup>bb</sup>, -SH, -SR<sup>aa</sup>, -SSR<sup>cc</sup>, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -C(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -OC(=O)R<sup>aa</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -S(=O)R<sup>aa</sup>, -OS(=O)R<sup>aa</sup>, -Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>, -OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>aa</sup>, -C(=S)SR<sup>aa</sup>, -SC(=S)SR<sup>aa</sup>, -SC(=O)SR<sup>aa</sup>, -OC(=O)SR<sup>aa</sup>, -SC(=O)OR<sup>aa</sup>, -SC(=O)R<sup>aa</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>, -OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>, -B(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -BR<sup>aa</sup>(OR<sup>cc</sup>), alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>dd</sup>;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo =O, =S, =NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, =NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>, =NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>, =NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, =NR<sup>bb</sup> o =NOR<sup>cc</sup>;

- 5 cada instancia de R<sup>aa</sup> se selecciona, independientemente, de alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R<sup>aa</sup> se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>dd</sup>;
- 10 cada instancia de R<sup>bb</sup> se selecciona, independientemente, de hidrógeno, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R<sup>bb</sup> se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>dd</sup>;
- 15 cada instancia de R<sup>cc</sup> se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C<sub>1-10</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub>, alquinilo C<sub>2-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C<sub>6-14</sub> y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>dd</sup>;
- 20 cada instancia de R<sup>dd</sup> se selecciona, independientemente, de halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>ee</sup>, -ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>, -SH, -SR<sup>ee</sup>, -SSR<sup>ee</sup>, -C(=O)R<sup>ee</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -OC(=O)R<sup>ee</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -S(=O)R<sup>ee</sup>, -Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>ee</sup>, -C(=S)SR<sup>ee</sup>, -SC(=S)SR<sup>ee</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub>, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>gg</sup>, o dos sustituyentes R<sup>dd</sup> geminales se pueden unir para formar =O=S;
- 25 cada instancia de R<sup>ee</sup> se selecciona, independientemente, de alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>gg</sup>;
- 30 cada instancia de R<sup>ff</sup> se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C<sub>6-10</sub> y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R<sup>ff</sup> se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R<sup>gg</sup>; y
- 35 cada instancia de R<sup>gg</sup> es, independientemente, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -ON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(OH)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NH(OH), -SH, -Salquilo C<sub>1-6</sub>, -SS(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)C(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(=NH)(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(=NH)Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -C(=NH)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -OC(=NH)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OC(NH)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -OC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>Oalquilo C<sub>1-6</sub>, -OSO<sub>2</sub>alquilo C<sub>1-6</sub>, -SOalquilo C<sub>1-6</sub>, -Si(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>, -OSi(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, C(=S)NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=O)S(alquilo C<sub>1-6</sub>), -C(=S)Salquilo C<sub>1-6</sub>, -SC(=S)Salquilo C<sub>1-6</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -P(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(Oalquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, perhaloalquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, arilo C<sub>6-10</sub>, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes de R<sup>gg</sup> geminales se pueden unir para formar =O o =S; en donde X<sup>-</sup> es un contraión.
- 40 El término "amino", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de la fórmula (-NH<sub>2</sub>). Un "amino sustituido" se refiere a una amina monosustituida (-NHR<sup>h</sup>) de una amina disustituida (-NR<sup>h</sup><sub>2</sub>), en donde el sustituyente R<sup>h</sup> es cualquier sustituyente según se describe en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., un grupo protector amino adecuado; alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, amino, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifaticioxi, heteroalifaticioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido). En ciertas realizaciones, los sustituyentes R<sup>h</sup> del grupo amino (-NR<sup>h</sup><sub>2</sub>) disustituido forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.
- 45
- 50
- 55

El término "alcoxi" se refiere a un "hidroxilo sustituido" de fórmula (-OR<sup>i</sup>), en donde R<sup>i</sup> es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto oxígeno está directamente acoplado a la molécula original.

5 El término "aquiltioxi" se refiere a un "tiol sustituido" de fórmula (-SR<sup>i</sup>), en donde R<sup>i</sup> es un grupo alquilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto azufre está directamente acoplado a la molécula original.

El término "aquilamino" se refiere a un "amino sustituido" de fórmula (-NR<sup>h</sup>), en donde R<sup>h</sup> es, independientemente, un hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto nitrógeno está directamente acoplado a la molécula original.

10 El término "arilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo estable aromático mono o policíclico que tiene 3-20 átomos del anillo, de los cuales todos los átomos del anillo son carbono y los cuales pueden estar sustituidos o insustituidos. En ciertas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático mono, bi o tricíclico C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> que tiene uno, dos o tres anillos aromáticos que incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. Los sustituyentes de arilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

El término "arilalquilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo sustituido con arilo, en donde los términos "arilo" y "alquilo" se definen en la presente memoria, y en donde el grupo arilo está acoplado al grupo alquilo, que a su vez está acoplado a la molécula original. Un grupo arilalquilo ilustrativo es bencilo.

25 El término "ariloxi" se refiere a un "hidroxilo sustituido" de fórmula (-OR<sup>i</sup>), en donde R<sup>i</sup> es un grupo arilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto oxígeno está directamente acoplado a la molécula original.

El término "arilamino" se refiere a un "amino sustituido" de fórmula (-NR<sup>h</sup>), en donde R<sup>h</sup> es, independientemente, un hidrógeno o un grupo arilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto nitrógeno está directamente acoplado a la molécula original.

30 El término "ariltioxi" se refiere a un "tiol sustituido" de fórmula (-SR<sup>i</sup>), en donde R<sup>i</sup> es un grupo arilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto azufre está directamente acoplado a la molécula original.

El término "azido", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de la fórmula (-N<sub>3</sub>).

35 El término "ciano", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de la fórmula (-CN).

Los términos "halo" y "halógeno" según se usan en la presente memoria se refieren a un átomo seleccionado de flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) y yodo (yodo, -I).

40 El término "heteroalifático", según se usa en la presente memoria, se refiere a un resto alifático, según se define en la presente memoria, que incluye hidrocarburos saturados e insaturados, no aromáticos, de cadena lineal (*es decir*, no ramificados), ramificados, acíclicos, cíclicos (*es decir*, heterocíclicos) o policíclicos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales, y que contienen uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, p. ej., en lugar de átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los restos heteroalifáticos se sustituyen mediante un reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno en ellos con uno o más sustituyentes. Como lo apreciará un experto en la técnica, se pretende que "heteroalifático" en la presente memoria incluya, pero no se limite a, restos heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heterocicloalquinilo. Por lo tanto, el término "heteroalifático" incluye los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo" y similares. Además, según se usan en la presente memoria, los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo", "heteroalquinilo" y similares abarcan grupos sustituidos e insustituidos. En ciertas realizaciones, según se usa en la presente memoria, "heteroalifático" se usa para indicar aquellos grupos heteroalifáticos (cíclicos, acíclicos, sustituidos, insustituidos, ramificados o no ramificados) que tienen 1-20 átomos de carbono. Los sustituyentes de grupo heteroalifático incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, sulfínilo, sulfonilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

El término "heteroalquilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un resto alquilo, según se define en la presente memoria, que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, p. ej., en lugar de átomos de carbono.

5 El término "heteroalquenilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un resto alquenilo, según se define en la presente memoria, que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, p. ej., en lugar de átomos de carbono.

El término "heteroalquinilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un resto alquinilo, según se define en la presente memoria, que contiene uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, p. ej., en lugar de átomos de carbono.

10 El término "heteroaquilamino" se refiere a un "amino sustituido" de fórmula  $(-NR^h)$ , en donde  $R^h$  es, independientemente, un hidrógeno o un grupo heteroalquilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto nitrógeno está directamente acoplado a la molécula original.

15 El término "heteroaquiloxi" se refiere a un "hidroxilo sustituido" de fórmula  $(-OR^i)$ , en donde  $R^i$  es un grupo heteroalquilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto oxígeno está directamente acoplado a la molécula original.

El término "heteroaquiltioxi" se refiere a un "tiol sustituido" de fórmula  $(-SR^j)$ , en donde  $R^j$  es un grupo heteroalquilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto azufre está directamente acoplado a la molécula original.

20 El término "heterocíclico", "heterociclos" o "heterociclilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo heteroalifático cíclico. Un grupo heterocíclico se refiere a un sistema de anillo no aromático, parcialmente insaturado o completamente saturado, de 3 a 12 miembros, que incluye un anillo simple de 3 a 8 átomos de tamaño, y sistemas de anillo bi y tricíclicos que pueden incluir grupos arilo o heteroarilo de cinco o seis miembros aromáticos fusionados a un anillo no aromático. Estos anillos heterocíclicos incluyen aquellos que tienen de uno a tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en los que los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. En ciertas realizaciones, el término heterocíclico se refiere a un anillo o grupo policíclico no aromático de 5, 6 o 7 miembros en donde al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado de O, S y N (en donde los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados), y los átomos del anillo restantes son carbono, el radical se une al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos del anillo. Los grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, un grupo bi o tricíclico, que comprende anillos de cinco, seis o siete miembros fusionados que tienen entre uno y tres heteroátomos independientemente seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde (i) cada anillo de 5 miembros tiene 0 a 2 uniones dobles, cada anillo de 6 miembros tiene 0 a 2 uniones dobles y cada anillo de 7 miembros tiene 0 a 3 uniones dobles, (ii) los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, (iii) el heteroátomo nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y (iv) cualquiera de los anillos heterocíclicos mencionados anteriormente puede estar fusionado a un anillo arilo o heteroarilo. Los heterociclos ilustrativos incluyen azaciclopropanilo, azaciclobutanilo, 1,3-diazatidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azocanilo, tiaranilo, tietanilo, tetrahidrotiofenilo, dithiolanilo, tiaciclohexanilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, tetrahidropuranilo, dioxanilo, oxatiolanilo, morfolinilo, tioxanilo, tetrahidronaftilo, y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. Los sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

50 El término "heteroarilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un sistema de anillo estable aromático mono o policíclico que tiene 3-20 átomos del anillo, de los cuales un átomo del anillo se selecciona de S, O y N; cero, uno o dos átomos del anillo son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de S, O y N; y los átomos del anillo restantes son carbono, el radical se une al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos del anillo. Los heteroarilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, pirolizinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinolizínilo, cinnolinilo, quinazolinilo, ftalazinilo, naftridinilo, quinoxalinilo, tiofenilo, tianftenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolilo, tiadiazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo, y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes. Los sustituyentes de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, sulfinilo, sulfonilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi,

heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

5 El término "heteroarileno", según se usa en la presente memoria, se refiere a un birradical derivado de un grupo heteroarilo, según se define en la presente memoria, por la retirada de dos átomos de hidrógeno. Los grupos heteroarileno pueden estar sustituidos o insustituidos. Además, los grupos heteroarileno se pueden incorporar como un grupo enlazador en un grupo alquileo, alqueniileo, alquinileo, heteroalquileo, heteroalqueniileo o heteroalquiniileo, según se definen en la presente memoria. Los sustituyentes de grupo heteroarileno incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los sustituyentes descritos en la presente memoria, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, alifatictioxi, heteroalifatictioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

15 El término "heteroarilamino" se refiere a un "amino sustituido" de la (-NR<sup>h</sup>), en donde R<sup>h</sup> es, independientemente, un hidrógeno o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto nitrógeno está directamente acoplado a la molécula original.

20 El término "heteroariloxi" se refiere a un "hidroxilo sustituido" de fórmula (-OR<sup>i</sup>), en donde R<sup>i</sup> es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto oxígeno está directamente acoplado a la molécula original.

El término "heteroariltioxi" se refiere a un "tiol sustituido" de fórmula (-SR<sup>r</sup>), en donde R<sup>r</sup> es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, según se define en la presente memoria, y el resto azufre está directamente acoplado a la molécula original.

25 El término "hidroxilo" o "hidroxilo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de la fórmula (-OH). Un "hidroxilo sustituido" se refiere a un grupo de fórmula (-OR<sup>i</sup>), en donde R<sup>i</sup> puede ser cualquier sustituyente que da como resultado un resto estable (p. ej., un grupo protector hidroxilo adecuado; alifático, alquilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, nitro, alquilarilo, arilalquilo y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido).

30 El término "imino", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de fórmula (=NR<sup>r</sup>), en donde R<sup>r</sup> corresponde a hidrógeno o cualquier sustituyente según se describe en la presente memoria, que da como resultado la formación de un resto estable (por ejemplo, un grupo protector amino adecuado; alifático, alquilo, alqueniilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, amino, hidroxilo, alquilarilo, arilalquilo y similares, cada uno de los cuales puede o no estar adicionalmente sustituido). En ciertas realizaciones, imino se refiere a =NH en donde R<sup>r</sup> es hidrógeno.

35 El término "isociano", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de la fórmula (-NC).

El término "nitro", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de la fórmula (-NO<sub>2</sub>).

El término "oxo", según se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo de la fórmula (=O).

40 El término "resto estable", según se usa en la presente memoria, preferiblemente se refiere a un a resto que posee suficiente estabilidad para permitir la fabricación, y que mantiene su integridad durante un período de tiempo suficiente para ser útil a los efectos detallados en la presente memoria.

Un "grupo protector", según se usa en la presente memoria, se conoce en la técnica e incluye aquellos en detalle en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, P. G. M. Wuts and T. W. Greene, 4<sup>a</sup> edición, Wiley-Interscience, 2006. Los grupos protectores amino adecuados incluyen carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, carbamato de 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10, 10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-*t*-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletilo (*t*-Bumeoc), carbamato de 2-(2' y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de *t*-butilo (BOC), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinaamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de *N*-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de *p*-metoxibencilo (Moz), carbamato de *p*-nitrobencilo, carbamato de *p*-bromobencilo, carbamato de *p*-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfonilbencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc),

5 carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de *m*-cloro-*p*-aciloxibencilo, carbamato de *p*-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-bencisoxazolimetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de *m*-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de *o*-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(*o*-nitrofenil)metilo, derivado de fenotiazinil-(10)-carbonilo, derivado de *N*-*p*-toluenosulfonilaminocarbonilo, derivado de *N*-fenilaminotiocarbonilo, carbamato de *t*-amilo, tiocarbamato de *S*-bencilo, carbamato de *p*-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de *p*-deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, carbamato de *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-
 10 piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de *p*-(*p*'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de *p*-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo, carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N*-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-
 20 clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinamida, derivado de *N*-acetilmencionina, *o*-nitrobenzamida, *o*-(benzoiloximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiassuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentanp (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en 5, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en 5, 3,5-dinitro-4-piridona sustituida en 1, *N*-metilamina, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (FF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenoamina, *N*-ferrocenilmetilamino (Fcm), *N*-óxido de *N*-2-picolilamino, *N*-1,1-dimetiltiometilenoamina, *N*-bencilidenoamina, *N*-*p*-metoxibencilidenoamina, *N*-difenilmetilenoamina, *N*-[(2-piridil)mesitil]metilenoamina, *N*-(*N,N*-dimetilaminometileno)amina, *N,N*-isopropilidenodiamina, *N*-*p*-nitrobencilidenoamina, *N*-salicilidenoamina, *N*-5-clorosalicilidenoamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenoamina, *N*-ciclohexilidenoamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborínico, *N*-[fenil(pentacarbonilcromo o tungsteno)carbonil]amina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-zinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo,
 35 fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 3-nitropiridinasulfenamida (Npis), *p*-toluenosulfenamida (Ts), bencenosulfenamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfenamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfenamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfenamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfenamida (Mte), 4-metoxibencenosulfenamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfenamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfenamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilmcroman-6-sulfenamida (Pmc), metanosulfenamida (Ms), β-trimetilsililetanosulfenamida (SES), 9-antracenosulfenamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfenamida (DNMBS), bencilulfenamida, trifluorometilsulfenamida y fenacilsulfenamida.

Un "grupo protector hidroxilo adecuado", según se usa en la presente memoria, se conoce en la técnica e incluye aquellos en detalle en Greene (1999). Los grupos protectores hidroxilo adecuados incluyen metilo, metoxilmetilo
 45 (MOM), metiltiometilo (MTM), *t*-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (*p*-AOM), guayacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, *S,S*-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo,
 55 *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, *N*-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p*-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4', 4" tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, *S,S*-dióxido de benzisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetiltexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPs), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenoditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato),
 65

carbonato de alquil metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de alquil etilo, carbonato de alquil 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil) etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio) etilo (Peoc), carbonato de alquil isobutilo, carbonato de alquil vinilo, carbonato de alquil alilo, carbonato de alquil *p*-nitrofenilo, carbonato de alquil bencilo, carbonato de alquil *p*-metoxibencilo, carbonato de alquil 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de alquil *o*-nitrobencilo, carbonato de alquil *p*-nitrobencilo, tiocarbonato de alquil *S*-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E)-2-metil-2-butenato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato,  $\alpha$ -naftoato, nitrato, *N,N,N',N'*-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, *N*-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfonato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts). Para proteger 1,2- o 1,3-dioles, los grupos protectores incluyen metileno acetal, etilideno acetal, 1-*t*-butiletilideno cetal, 1-feniletilideno cetal, (4-metoxifenil)etilideno acetal, 2,2,2-tricloroetilideno acetal, acetona, ciclopentilideno cetal, ciclohexilideno cetal, cicloheptilideno cetal, bencilideno acetal, *p*-metoxibencilideno acetal, 2,4-dimetoxibencilideno cetal, 3,4-dimetoxibencilideno acetal, 2-nitrobencilideno acetal, metoximetileno acetal, etoximetileno acetal, orto éster de dimetoximetileno, orto éster de 1-metoxietilideno, orto éster de 1-etoxietilidina, orto éster de 1,2-dimetoxietilideno, orto éster de  $\alpha$ -metoxibencilideno, derivado de 1-(*N,N*-dimetilamino)etilideno, derivado de  $\alpha$ -(*N,N*-dimetilamino)bencilideno, orto éster de 2-oxaciclopentilideno, grupo de orto éster de di-*t*-butilsilileno (DTBS), derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno) (TIPDS), derivado de tetra-*t*-butoxidisiloxano-1,3-diilideno (TBDS), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, boronato de etilo y boronato de fenilo.

Según se usa en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similar, y corresponden a una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicas y orgánicas adecuadas. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, sulfocianuro, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y  $N^+$ (alquilo  $C_{1-4}$ )<sub>4</sub>. Las sales de metal alcalino o alcalinotérreo representativas incluyen de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, según sea adecuado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

El término "sujeto", según se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier animal. En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En ciertas realizaciones, el término "sujeto", según se usa en la presente memoria, se refiere a un humano (p. ej., un hombre, una mujer o un niño/a). El humano puede ser de cualquier sexo y puede estar en cualquier etapa de desarrollo. En ciertas realizaciones, el sujeto ha recibido el diagnóstico de la afección o enfermedad que se va a tratar (p. ej., degeneración macular, accidente cerebrovascular, IBD, traumatismo craneoencefálico cerrado). En otras realizaciones, el sujeto está en riesgo de desarrollar la afección o enfermedad. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal experimental (p. ej., ratón, rata, perro, primate). El animal experimental puede manipularse genéticamente. En ciertas realizaciones, el sujeto es un animal domesticado (p. ej., perro, gato, pájaro, caballo, vaca, cabra, oveja).

Los términos "administrar", "administrando" o "administración", según se usan en la presente memoria, se refieren a implantar, absorber, ingerir, inyectar o inhalar un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica de este.

Según se usan en la presente memoria, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retardar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más signos o síntomas de estos, descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que se han desarrollado u observado uno o más signos o síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad o afección. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (p. ej., en virtud de un historial de síntomas y/o en virtud de factores genéticos u otros de susceptibilidad). El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas se han resuelto, por ejemplo, para retardar o prevenir la recidiva.

Los términos "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usan en la presente memoria, se refieren a la cantidad o concentración de un compuesto de la invención, que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para al menos parcialmente tratar una afección que padece el sujeto (*p. ej.*, enfermedad inflamatoria crónica, enfermedad autoinmunitaria, síndrome de ojo seco, fibrosis, formación de cicatrices, angiogénesis, infección vírica, malaria, daño isquémico, rechazo de trasplante e implante, enfermedad neurodegenerativa o una indicación cosmética).

El término "sobrecarga de hierro focal" se refiere a cualquier enfermedad o afección que implica la acumulación de hierro no tratado en un tejido u órgano. La sobrecarga de hierro focal típicamente implica menos que el cuerpo entero del sujeto, pero puede implicar más de un órgano o tejido. El hierro no tratado en cualquier tejido u órgano es típicamente indeseado y puede ser el objetivo de los tratamientos de la presente invención. El tratamiento puede implicar la retirada de tanto hierro como sea posible del tejido u órgano o puede implicar solo la retirada del exceso de hierro. Los ejemplos de enfermedad y afecciones asociadas a la sobrecarga de hierro focal incluyen, pero no se limitan a, degeneración macular, IBD, lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular, incluido accidente cerebrovascular hemorrágico y traumatismo craneoencefálico cerrado. En ciertas realizaciones, el término "sobrecarga de hierro focal" no incluye enfermedades ni afecciones asociadas a la sobrecarga de hierro global (*p. ej.*, sobrecarga de hierro global asociada a tratamiento por transfusión crónica, hemocromatosis hereditaria, *etc.*). El tratamiento de la sobrecarga de hierro focal puede ser sistémico o por administración local de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

El término "especies de oxígeno reactivas" o "ROS" se refiere a moléculas o iones formados por la reducción incompleta del oxígeno. Las especies de oxígeno reactivas incluyen anión de superóxido ( $O_2^-$ ), peróxidos tales como peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radical de hidroxilo ( $HO^\bullet$ ) y ácido hipocloroso (HClO). Estas moléculas son típicamente reactivas químicamente. Las especies de oxígeno reactivas se pueden formar mediante cualquier cantidad de mecanismos (*p. ej.* enzimáticamente, mediante radiación ionizante, mediante la reacción de oxígeno con un metal). En ciertas realizaciones, las especies de oxígeno reactivas se forman mediante la reducción de oxígeno por un ion de hierro tal como  $Fe^{+2}$ .

El término "tautómero" se refiere a un isómero particular de un compuesto en el que un hidrógeno y una unión doble tienen la posición cambiada con respecto a los otros átomos de la molécula. Para que un par de tautómeros exista debe haber un mecanismo para la interconversión. Los ejemplos de tautómeros incluyen formas ceto-enol, formas imina-enamina, formas amida-imino alcohol, formas amidina-aminidina, formas nitroso-oxima, formas tio cetona-enotiol, formas N-nitroso-hidroxiato, formas nitro-*aci*-nitro, formas lactam-lactima, formas ceteno-inol, formas enamina-enamina y formas piridiona-hidroxipiridina.

#### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra colonos representativos de ratas tratadas con desferrioxamina (DFO) (20 mg/kg) IV y agua estéril (testigo) 30 minutos antes del ácido acético al 4 %. Cada colon se posiciona de tal manera que el ciego esté a la derecha y el recto a la izquierda.

La Figura 2 es un gráfico de barras que muestra la concentración de Deferitina, (S)-4'-(HO)-DADFT-PE (IV-A) y (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (III-A) en el plasma en diversos puntos de tiempo después de una dosis de 300  $\mu$ mol/kg oral (po) de cada compuesto en ratas.

La Figura 3 es un gráfico de barras que muestra la concentración de Deferitina, (S)-4'-(HO)-DADFT-PE (IV-A) y (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (III-A) en el plasma en diversos puntos de tiempo después de una dosis de 300  $\mu$ mol/kg subcutánea (sc) de cada compuesto en ratas.

La Figura 4 muestra la correlación entre la concentración plasmática y la concentración en el ojo para (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (III-A) administrado a 300  $\mu$ mol/kg subcutáneamente (SC) en ratas con perfusión.

La Figura 5 muestra la correlación entre la concentración plasmática y la concentración en el ojo para (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (III-A) administrado a 300  $\mu$ mol/kg subcutáneamente (SC) en ratas sin perfusión.

#### Descripción detallada de ciertas realizaciones de la invención

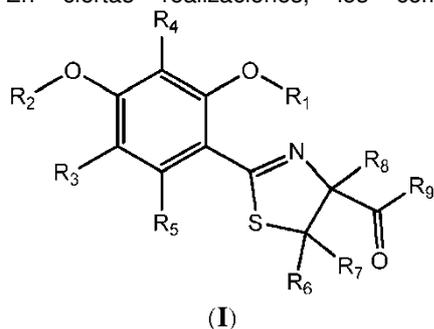
Se han descrito varios análogos de desferritocina para su uso en el tratamiento de la sobrecarga de hierro global que surge del tratamiento por transfusión, dieta con alto contenido de hierro, ingesta aguda o malabsorción de hierro. Ahora se ha descubierto que dichos análogos son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones asociadas a sobrecarga de hierro focal, donde la concentración local de hierro en un tejido u órgano específico contribuye al proceso patológico. Por ejemplo, los iones de  $Fe^{+2}$  no tratados en un tejido u órgano pueden dar como resultado la producción de radicales de hidroxilo u otras especies de oxígeno reactivas que conducen a daño tisular o celular. Por lo tanto, se espera que los análogos de desferritocina de Fórmula (I), particularmente aquellos con un resto poliéter en la posición 4' del anillo de fenilo, sean útiles en el tratamiento de la degeneración macular. Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría específica, se cree que los compuestos de Fórmula (I) quelan el hierro y evitan que participe en la generación de especies de oxígeno reactivas. Los compuestos de Fórmula (I) también pueden actuar como depurador de radicales libres, limitando de esta manera el daño de las especies de

oxígeno reactivas u otros radicales. La invención, por lo tanto, proporciona métodos para tratar y prevenir una enfermedad y afecciones asociadas a la sobrecarga de hierro focal, así como composiciones farmacéuticas y kits útiles en los métodos de la invención.

Compuestos útiles

- 5 Se espera que los análogos de desferritiocina de Fórmula (I) sean útiles para prevenir y tratar enfermedades y afecciones asociadas con sobrecarga de hierro, particularmente, sobrecarga de hierro focal. Dichos análogos se han descrito anteriormente en las solicitudes PCT internacionales, PCT/US2006/010945, presentada el 22 de marzo de 2006, WO2006/017626 y PCT/US2010/002336, presentada el 25 de agosto de 2010, publicada como WO2011/028255; y la solicitud de patente estadounidense U.S.S.N. 11/973 001, presentada el 4 de octubre de 2007, publicada como US2008/0214630. Se espera que los compuestos con un resto poliéter en la posición 4' del anillo de fenilo sean particularmente útiles en los métodos y composiciones de la presente invención.

En ciertas realizaciones, los compuestos útiles en la presente invención son de Fórmula (I):



en donde:

- 15 R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o acilo;

R<sub>2</sub> es  $-\text{[(CH}_2\text{)}_n\text{-O]}_x\text{-R}'$ ;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilalquilo o -OR<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o -OR<sub>12</sub>;

R<sub>9</sub> es -OR<sub>11</sub> o -SR<sub>11</sub>;

- 20 R<sub>10</sub> es hidrógeno, alquilo o acilo;

R<sub>11</sub> es hidrógeno o alquilo;

R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo;

R' es alquilo;

n es 2 a 4; y

- 25 x es 1 a 4;

o una sal, tautómero, solvato, hidrato o políformo farmacéuticamente aceptable de este.

En compuestos de Fórmula (I), R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo o acilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es etilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es propilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es acilo. En ciertas realizaciones, R<sup>1</sup> es acetilo.

- 30 En compuestos de Fórmula (I), R<sub>2</sub> es  $-\text{[(CH}_2\text{)}_n\text{-O]}_x\text{-R}'$ . En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es  $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{-O]}_x\text{-CH}_3$ . En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es  $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{-O]}_2\text{-CH}_3$ . En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es  $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{-O]}_3\text{-CH}_3$ . En ciertas realizaciones, R<sub>2</sub> es  $-\text{[(CH}_2\text{)}_2\text{-O]}_4\text{-CH}_3$ .

En compuestos de Fórmula (I), n es 2 a 4. En ciertas realizaciones, n es 2. En ciertas realizaciones, n es 3. En ciertas realizaciones, n es 4.

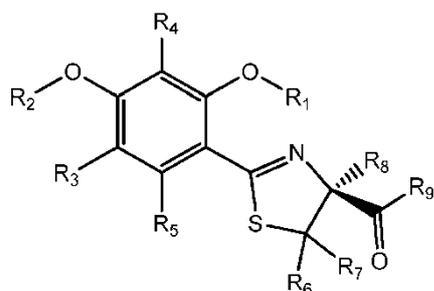
- 35 En compuestos de Fórmula (I), x es 1 a 4. En ciertas realizaciones, x es 1. En ciertas realizaciones, x es 2. En ciertas realizaciones, x es 3. En ciertas realizaciones, x es 4.

En compuestos de Fórmula (I), R' es alquilo. En ciertas realizaciones, R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, R' es metilo. En ciertas realizaciones, R' es etilo. En ciertas realizaciones, R' es propilo.

- En compuestos de Fórmula (I), R<sub>3</sub> es cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilalquilo o -OR<sub>10</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub> es metilo. En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub> es etilo. En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub> es propilo. En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub> es -OH. En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub> es -OCH<sub>3</sub>.
- 5 En compuestos de Fórmula (I), R<sub>4</sub> es cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilalquilo o -OR<sub>10</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>4</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>4</sub> es metilo. En ciertas realizaciones, R<sub>4</sub> es etilo. En ciertas realizaciones, R<sub>4</sub> es propilo. En ciertas realizaciones, R<sub>4</sub> es -OH. En ciertas realizaciones, R<sub>4</sub> es -OCH<sub>3</sub>.
- 10 En compuestos de Fórmula (I), R<sub>5</sub> es cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilalquilo o -OR<sub>10</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>5</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>5</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>5</sub> es metilo. En ciertas realizaciones, R<sub>5</sub> es etilo. En ciertas realizaciones, R<sub>5</sub> es propilo. En ciertas realizaciones, R<sub>5</sub> es -OH. En ciertas realizaciones, R<sub>5</sub> es -OCH<sub>3</sub>.
- En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son todos hidrógeno. En ciertas realizaciones, al menos uno de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, al menos dos de R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son hidrógeno.
- 15 En compuestos de Fórmula (I), R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo o -OR<sub>12</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>6</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>6</sub> es halógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>6</sub> es metilo. En ciertas realizaciones, R<sub>6</sub> es etilo. En ciertas realizaciones, R<sub>6</sub> es propilo. En ciertas realizaciones, R<sub>6</sub> es -OH. En ciertas realizaciones, R<sub>6</sub> es -OCH<sub>3</sub>.
- 20 En compuestos de Fórmula (I), R<sub>7</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo o -OR<sub>12</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>7</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>7</sub> es halógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>7</sub> es metilo. En ciertas realizaciones, R<sub>7</sub> es etilo. En ciertas realizaciones, R<sub>7</sub> es propilo. En ciertas realizaciones, R<sub>7</sub> es -OH. En ciertas realizaciones, R<sub>7</sub> es -OCH<sub>3</sub>.
- En ciertas realizaciones, ambos de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son hidrógeno. En ciertas realizaciones, al menos uno de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> es hidrógeno.
- 25 En compuestos de Fórmula (I), R<sub>8</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo o -OR<sub>12</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>8</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>8</sub> es halógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>8</sub> es metilo. En ciertas realizaciones, R<sub>8</sub> es etilo. En ciertas realizaciones, R<sub>8</sub> es propilo. En ciertas realizaciones, R<sub>8</sub> es -OH. En ciertas realizaciones, R<sub>8</sub> es -OCH<sub>3</sub>.
- 30 En compuestos de Fórmula (I), R<sub>9</sub> es -OR<sub>11</sub> o -SR<sub>11</sub>, en donde R<sub>11</sub> es hidrógeno o alquilo. En ciertas realizaciones, R<sub>9</sub> es -OH. En ciertas realizaciones, R<sub>9</sub> es -OCH<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>9</sub> es -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>9</sub> es -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>9</sub> es -SCH<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>9</sub> es -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>9</sub> es -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>9</sub> es -SCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>9</sub> es -SCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, R<sub>11</sub> es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R<sub>11</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.
- En ciertas realizaciones, R<sub>6</sub> es hidrógeno, R<sub>7</sub> es hidrógeno y R<sub>8</sub> es metilo.
- 35 En ciertas realizaciones, R<sub>3</sub> es hidrógeno, R<sub>4</sub> es hidrógeno, R<sub>5</sub> es hidrógeno, R<sub>6</sub> es hidrógeno, R<sub>7</sub> es hidrógeno y R<sub>8</sub> es metilo.
- En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> es hidrógeno, R<sub>4</sub> es hidrógeno, R<sub>5</sub> es hidrógeno, R<sub>6</sub> es hidrógeno, R<sub>7</sub> es hidrógeno y R<sub>8</sub> es metilo.
- 40 En ciertas realizaciones, R<sub>1</sub> es hidrógeno, R<sub>3</sub> es hidrógeno, R<sub>4</sub> es hidrógeno, R<sub>5</sub> es hidrógeno, R<sub>6</sub> es hidrógeno, R<sub>7</sub> es hidrógeno, R<sub>8</sub> es metilo y R<sub>9</sub> es -OH.
- Los compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar en varias formas de sales. En ciertas realizaciones, cuando R<sub>9</sub> es -OH, el compuesto se puede proporcionar como una sal de carboxilato con un contraión cargado positivamente. En ciertas realizaciones, el contraión es betaína, hidróxido de colina, dietanolamina, dietilamina, etanolamina, hidroxietilmorfolina, 4-(2-hidroxietil morfolina), 1-(2-hidroxietil pirrolidina), 1-(2-hidroxietil)-piperidina, 1,2-EDSA, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MSA, *p*-TSA, hidroxietil pirrolidina, imidazona, lisina (*p. ej.*, L-lisina), arginina (*p. ej.*, L-arginina), histidina (*p. ej.*, L-histidina) *N*-metil-D-glucamina (NMG), *N,N*-dibencil-etilenodiamina, *N,N*-dietil-etanolamina, trietanolamina, trometamina, calcio (*p. ej.*, Ca(OH)<sub>2</sub>), magnesio (*p. ej.*, Mg(OH)<sub>2</sub>, acetato de magnesio), potasio (*p. ej.*, KOH, 2-etilhexanoato potásico), sodio (*p. ej.*, NaOH, acetato de sodio, 2-etilhexanoato sódico), zinc (*p. ej.*, Zn(OH)<sub>2</sub>, acetato de zinc), Zn(OH)<sub>2</sub>/Mg(OH)<sub>2</sub>, EDA o piperazina. En ciertas realizaciones, el contraión es lisina. En ciertas realizaciones, el contraión es *N*-metil-D-glucamina (NMG). En ciertas realizaciones, el contraión es trometamina. En ciertas realizaciones, el contraión es calcio. En ciertas realizaciones, el contraión es magnesio. En ciertas realizaciones, el contraión es potasio. En ciertas realizaciones, el contraión es sodio. En ciertas realizaciones, el contraión es zinc. En ciertas realizaciones, el contraión es piperazina. En ciertas realizaciones, el contraión es MgOH<sup>+</sup>. En ciertas realizaciones, el contraión es ZnOH<sup>+</sup>.

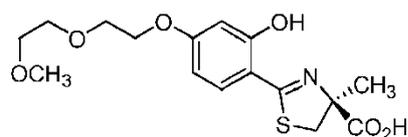
- 5 En ciertas realizaciones, se proporciona un polimorfo de una sal de un compuesto de Fórmula (I). En ciertas realizaciones, se proporciona un polimorfo de una sal de magnesio de un compuesto de Fórmula (I). En ciertas realizaciones, se proporciona un polimorfo de una sal de  $MgOH^+$  de un compuesto de Fórmula (I). En ciertas realizaciones, se proporciona un polimorfo de una sal de un compuesto de carboxilato de Fórmula (I), en donde  $R_9$  es  $-OH$ . En ciertas realizaciones, se proporciona un polimorfo de una sal de magnesio de un compuesto de carboxilato de Fórmula (I), en donde  $R_9$  es  $-OH$ . En ciertas realizaciones, se proporciona un polimorfo de una sal de  $MgOH^+$  de un compuesto de carboxilato de Fórmula (I), en donde  $R_9$  es  $-OH$ .

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III):



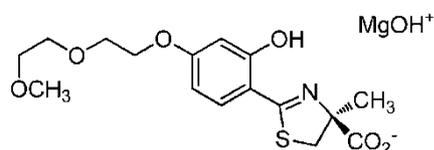
(III).

- 10 En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III-A):



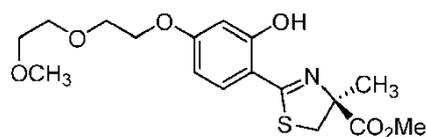
(III-A).

En ciertas realizaciones, se proporciona una sal de un compuesto de Fórmula (III-A). En ciertas realizaciones, se proporciona una sal de hidróxido de magnesio de Fórmula (III-A) como se muestra en la Fórmula (III-A'):



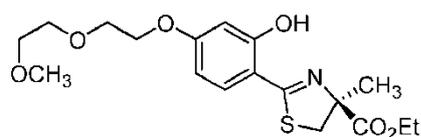
(III-A').

- 15 En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III-B):



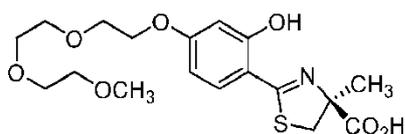
(III-B).

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (III-C):



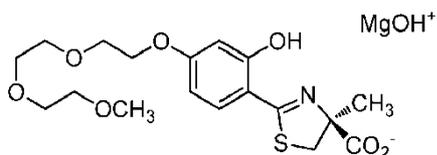
(III-C).

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-A):



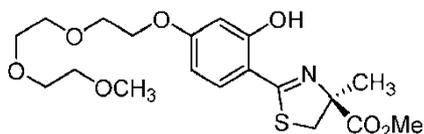
(IV-A).

En ciertas realizaciones, se proporciona una sal de un compuesto de Fórmula (IV-A). En ciertas realizaciones, se proporciona una sal de hidróxido de magnesio de Fórmula (IV-A) como se muestra en la Fórmula (IV-A'):



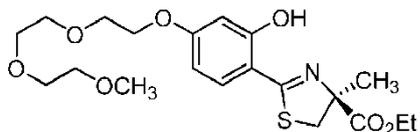
(IV-A').

5 En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-B):



(IV-B).

En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) es de Fórmula (IV-C):



(IV-C).

Tratamiento de la degeneración macular

10 En un aspecto, la invención proporciona métodos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la degeneración macular. Sin ánimo de ceñirse a ninguna teoría específica, los compuestos de Fórmula (I) son capaces de ingresar en el ojo como se muestra en las Figuras 4 y 5. A continuación, los compuestos de Fórmula (I) son capaces de quelar y retirar el hierro del ojo y evitar de esta manera que  $Fe^{+2}$  forme y genere especies de oxígeno reactivas. Se cree que la acumulación local de hierro contribuye a la degeneración macular. Por lo tanto, la  
15 retirada del hierro del ojo (incluida la retina) puede prevenir y tratar la degeneración macular.

En el tratamiento de la degeneración macular, el compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica de este se pueden administrar sistémicamente u ocularmente. En ciertas realizaciones, el compuesto o composición se administra oralmente. En otras realizaciones, el compuesto o composición se administra al ojo mediante el uso de colirio o un ungüento adecuado para administración ocular.

20 El sujeto que recibe tratamiento para la degeneración macular puede ser cualquier tipo de animal. En ciertas realizaciones, el animal es un mamífero. En ciertas realizaciones, el animal es un humano. En ciertas realizaciones, el animal es un animal domesticado (p. ej., perro, gato, cerdo, vaca). En ciertas realizaciones, el animal es un animal para investigación (p. ej., ratones, rata, perro, primate).

25 La cantidad exacta del compuesto de Fórmula (I) necesaria para tratar o prevenir la degeneración macular variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, el agente específico que se administra, su modo de administración y similares. El compuesto preferiblemente se formula en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. Sin embargo, se entenderá que un médico decidirá la dosificación diaria total dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier sujeto en particular dependerá de una variedad de factores que  
30 incluyen la gravedad de la degeneración macular; el compuesto específico que se va a administrar; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el tiempo de administración, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico que se va a administrar; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico que se va a administrar; y factores similares conocidos en la técnica médica. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria del compuesto de Fórmula (I) para el tratamiento

de la degeneración macular en un sujeto puede variar de 0,01 mg/kg a 200 mg/kg por dosificación unitaria. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria varía de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria varía de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria varía de 0,1 mg/kg a 20 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria varía de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg. En ciertas realizaciones, la dosificación diaria varía de 0,1 mg/kg a 1 mg/kg. En ciertas realizaciones, el compuesto o una composición de este se puede administrar una vez al día a múltiples veces al día. En ciertas realizaciones, una fracción de la dosis diaria se administra una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces al día. En otras realizaciones, el compuesto de una composición de este se administra cada dos días, cada tres días, una vez por semana, cada dos semanas o una vez al mes.

#### Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas de Fórmula (I) para el tratamiento de la degeneración macular. Después de la formulación con un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado en una dosificación deseada, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a humanos y otros animales oralmente, rectalmente, parenteralmente, intracisternicamente, intraperitonealmente, tópicamente, bucalmente, ocularmente o similares, dependiendo de la enfermedad o afección que se va a tratar. En ciertas realizaciones, un agente de la invención se puede administrar oralmente o parenteralmente a niveles de dosificación suficientes para suministrar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. La dosificación deseada se puede suministrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, una vez por semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosificación deseada se puede suministrar mediante el uso de múltiples administraciones (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones). En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se administra a una dosis que es menor que la dosis a la que el agente causa efectos no específicos. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) se administra a una dosis que no causa inmunosupresión generalizada en un sujeto.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral y parenteral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los agentes activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otro disolvente, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, nuez molida, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahydrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de estos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes. En ciertas realizaciones para administración parenteral, los agentes de la invención se mezclan con agentes solubilizantes tales como CREMOPHOR EL® (aceite de ricino polietoxilado), alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros y combinaciones de estos.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleosas inyectables estériles, se pueden formular según la técnica conocida mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la disolución de Ringer, U.S.P. y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o al incorporar agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar al mezclar los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol, o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o cavidad vaginal y liberan el agente activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el agente activo se mezcla con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable, inerte, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma de dosificación también puede comprender agentes tampón.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otras cubiertas conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen solo el(los) ingrediente(s) activo(s), o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones para embebido que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcar lácteo, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similar.

Los agentes activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de liberación controlada y otras cubiertas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el agente activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen solo el(los) ingrediente(s) activo(s), o preferencialmente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones para embebido que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicantes, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o disoluciones o suspensiones tales como gotas. Las formulaciones para administración tópica a la superficie de la piel se pueden preparar al dispersar el fármaco con un portador dermatológicamente aceptable tal como una loción, crema, ungüento o jabón. Los portadores útiles son capaces de formar una película o capa sobre la piel para localizar la aplicación e impedir la retirada. Para la administración tópica a superficies de tejido internas, el agente se puede dispersar en un adhesivo para tejido líquido u otra sustancia conocida por potenciar la absorción en una superficie de tejido. Por ejemplo, se pueden usar hidroxipropilcelulosa o disoluciones de fibrinógeno/trombina de manera ventajosa. Alternativamente, se pueden usar disoluciones de recubrimiento de tejido, tales como formulaciones que contienen pectina. También se contempla una formulación oftálmica, gotas para los oídos y colirios como dentro del alcance de la presente invención. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un agente al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden producir al disolver o dispersar el agente en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del agente a través de la piel. La velocidad se puede controlar al proporcionar una membrana para el control de la velocidad o al dispersar el agente en una matriz polimérica o gel.

Además, el portador para una formulación tópica puede estar en forma de un sistema hidroalcohólico (p. ej., líquidos y geles), un sistema basado en aceite anhidro o silicona, un sistema de emulsión que incluye, pero no se limitan a, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en silicona. Las emulsiones pueden abarcar una amplia gama de consistencias que incluyen lociones ligeras (que también pueden ser adecuadas para suministro por pulverización o aerosol), lociones cremosas, cremas ligeras, cremas pesadas y similares. Las emulsiones también pueden incluir sistemas de microemulsión. Otros portadores tópicos adecuados incluyen sólidos y semisólidos anhidros (tales como geles y barras); y sistemas de mousse con base acuosa.

Se apreciará también que los compuestos de Fórmula (I) y composiciones farmacéuticas de estos se pueden emplear en politerapias, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden administrar simultáneamente con, antes de o después de, uno o más agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados

distintos. La combinación particular de tratamientos (agentes terapéuticos o procedimientos) para emplear en un régimen de combinación tomará en cuenta la compatibilidad de los agentes terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado a alcanzar. También se apreciará que los tratamientos empleados pueden alcanzar un efecto deseado para el mismo trastorno o pueden alcanzar efectos diferentes (*p. ej.*, control de cualesquiera efectos adversos).

En todavía otro aspecto, la presente invención también proporciona un envase o kit farmacéutico que comprende uno o más contenedores cargados con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la presente invención y, en ciertas realizaciones, incluye un agente terapéutico aprobado adicional para su uso como politerapia. Opcionalmente, en asociación con dicho(s) contenedor(es) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación de la agencia de la fabricación, uso o venta para administración humana.

### Ejemplos

Para que la invención descrita en la presente memoria se pueda entender más completamente, se establecen los siguientes ejemplos.

#### 15 **Ejemplo 1. Preparación de disoluciones de muestra**

Síntesis de análogos de desferritiocina (DFT)

Los análogos de desferritiocina (DFT) y sales de estos útiles en la presente invención se pueden preparar a partir de materiales de partida disponibles sin inconvenientes mediante el uso de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden sintetizar (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (III-A) and (S)-4'-(HO)-DADFT-PE (IV-A) mediante el uso de métodos descritos en las solicitudes PCT internacionales, PCT/US2006/010945, presentada el 22 de marzo de 2006, publicada como WO2006/107626 y PCT/US2010/002336, presentada el 25 de agosto de 2010, publicada como WO2011/028255; y la solicitud de patente estadounidense U.S.S.N. 11/973 001, presentada el 4 de octubre de 2007.

Preparación de disoluciones de muestra que contienen sales monosódicas de los análogos de DFT

Los análogos de DFT útiles en los métodos de la invención se convirtieron de la forma de ácido libre a la forma de sal monosódica. Se agregó agua y posteriormente un equivalente de hidróxido de sodio al análogo de DFT como ácido libre. La suspensión resultante se sometió a agitación vorticial o se sonicó hasta que el análogo de DFT ingresó en la disolución. Se agregó más agua y la disolución se sometió a agitación vorticial o se sonicó nuevamente. La disolución amarilla formada, con un pH de aproximadamente 7, se usó como disolución de muestra en los siguientes Ejemplos. Es preferible que se prepare una disolución de muestra nueva del análogo de DFT poco antes de que se use la disolución en un ensayo.

#### **Ejemplo 2. Prevención de colitis inducida por ácido acético mediante análogos de deferritiocina en un modelo de rata**

*Inducción de colitis.* Se anestesió a ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g) con pentobarbital sódico, 55 mg/kg intraperitonealmente. Se rasuró el abdomen y se preparó para cirugía. Se hizo una incisión en la línea media y se exteriorizaron el ciego y el colon proximal. Se colocó una sutura reversible en la unión del ciego y el colon proximal. El colon se enjuagó con disolución salina (10 ml) y el fluido y contenido intestinal se extrajeron suavemente del recto. Se insertó un tapón rectal basado en goma. El compuesto de interés, o agua destilada en los animales testigo (2 ml), se inyectó intracolónicamente de manera apenas distal con respecto a la ligadura. El ciego y el colon proximal se devolvieron a la cavidad abdominal; se dejó que el compuesto permaneciera en los intestinos durante 30 min. Después, el ciego y el colon proximal se volvieron a exteriorizar. El tapón rectal se retiró y el fármaco se extrajo suavemente del colon. Se inyectó ácido acético (4 %, 2 ml) en el colon proximal durante un período de tiempo de 15 a 20 s. Se dejó que el ácido permaneciera en el intestino hasta que pasó 1 min (es decir, 40-45 s después de finalizar la administración del ácido). Las ratas testigo sin ácido recibieron agua destilada (2 ml), que se administró de la misma manera que el ácido acético. A continuación, se inyectó aire (10 ml) en el colon proximal para expulsar el ácido o agua. Se retiró la ligadura entre el ciego/colon proximal, el intestino se devolvió a la cavidad abdominal y se cerraron las incisiones. Se dejó que los animales se recuperaran durante toda la noche y se sacrificaron 24 h después. Se retiró la longitud total del colon y se evaluó para determinar el daño densitométricamente y bioquímicamente.

*Determinación cuantitativa de la colitis inducida por ácido acético.* El daño importante se cuantificó usando análisis de imágenes basado en Photoshop (versión 5.0, Adobe Systems, Mountain View, California, EE. UU.) en un ordenador Apple iMac. Se usó la herramienta Varilla mágica en el menú Seleccionar de Photoshop para colocar el cursor sobre un área de daño obvio. El nivel de tolerancia de la herramienta Varilla mágica se fijó en 30. Las áreas dañadas se seleccionaron automáticamente mediante el uso del comando Similar en el menú Seleccionar. A continuación, la herramienta Cuentagotas se usó para determinar la extensión del daño en las áreas señaladas. Se copiaron imágenes de colon individuales en una página de Photoshop en blanco. La herramienta Varilla mágica, con una tolerancia fijada en 100, se usó para seleccionar todos los píxeles en la muestra de colon. A continuación, se

5 seleccionó en el menú Imagen la herramienta Histograma, que genera un gráfico en el que cada línea vertical representa la cantidad de píxeles asociados a un nivel de brillo. Después, se seleccionó el canal Rojo; las áreas más oscuras (áreas dañadas) aparecen en el lado izquierdo del histograma y las más claras (normales) en el lado derecho. A continuación, se colocó el cursor sobre el histograma, se seleccionó el rango de color determinado en una etapa previa y se cuantificaron automáticamente la cantidad de píxeles que abarcan dicho rango y el porcentaje de daño.

10 *Recolección de muestras de distribución de tejido quelante de roedores.* Se dieron los quelantes a ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g) oralmente a una dosis de 300 µmol/kg. En los tiempos 0,5, 1, 2, 4 y 8 h después de la dosificación, los animales se sacrificaron por exposición a gas CO<sub>2</sub>, (n = 3) ratas por punto de tiempo. Se obtuvo sangre a través de punción cardíaca en tubos al vacío que contenían citrato de sodio. La sangre se centrifugó y el plasma se separó para análisis. Se retiraron el hígado, el corazón, el páncreas y los riñones de los animales y se congelaron.

**Ejemplo 3. Concentración de análogos de DFT en plasma de rata después de dosis PO (oral) y SC (subcutánea)**

15 Ratas Sprague-Dawley macho (250-350 g) recibieron una inyección s.c. simple o una dosis oral de sal monosódica de deferitina, (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (III-A) o (S)-4'-(HO)-DADFT-PE (IV-A) a una dosis de 300 µmol/kg. En los tiempos 0,5, 1, 2, 4 y 8 horas, los animales se sacrificaron por exposición a gas CO<sub>2</sub>, (n = 3) ratas por punto de tiempo. Se obtuvo sangre a través de punción cardíaca en tubos al vacío que contenían citrato de sodio. La sangre se centrifugó y el plasma se separó para análisis. Ver las Figuras 2 y 3.

20 **Ejemplo 4. Concentración de análogos de DFT en plasma y líquido cefalorraquídeo de rata después de dosis PO (oral) o SC (subcutánea)**

25 Se usaron ratas Sprague-Dawley macho adultas (450-500 g). Las ratas no se sometieron a ayuno. Se administró una disolución de muestra de una sal monosódica de (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (III-A) o (S)-4'-(HO)-DADFT-PE (IV-A) a ratas a una dosis oral o subcutánea de 300 µmol/kg. Se midieron las concentraciones de los análogos de DFT en el plasma y líquido cefalorraquídeo de las ratas después de 0,5 horas, 1 hora, 2 horas, 4 horas y 8 horas de la administración.

**Ejemplo 5. Concentración de análogos de DFT en plasma y ojos de rata después de dosis subcutánea**

Las ratas no se sometieron a perfusión.

30 Las ratas se anestesiaron con ketamina/xilazina aproximadamente 50 minutos después de la dosificación. Se recogió sangre de las ratas a través de punción cardíaca en tubos al vacío que contenían citrato de sodio tamponado una hora después de la dosis. Se retiraron los ojos de las ratas. Todo tejido extraño se recortó y descartó. Los ojos se congelaron. A continuación, se procesó el ojo entero y se evaluó para determinar la concentración del análogo de DFT. Se centrifugó la sangre entera y el plasma se separó y se congeló hasta que se determinó la concentración del análogo de DFT.

35 Las ratas se sometieron a perfusión con disolución salina.

40 Las ratas se anestesiaron con ketamina/xilazina aproximadamente 50 minutos después de la dosificación. Se recogió sangre de las ratas a través de punción cardíaca en tubos al vacío que contenían citrato de sodio tamponado una hora después de la dosis. Se abrieron el abdomen y tórax de las ratas y se retiró una porción del esternón/costillas. Se insertó una aguja de calibre 19 en el ventrículo izquierdo de las ratas y se cortó la aurícula derecha. Se transfundieron aproximadamente 100 ml de disolución salina transcárdiacamente durante cinco minutos. Se detuvo la perfusión y se retiraron los ojos de las ratas. Todo tejido extraño se recortó y descartó. Los ojos se congelaron. A continuación, se procesó el ojo entero y se evaluó para determinar la concentración del análogo de DFT. Se centrifugó la sangre entera y el plasma se separó y se congeló hasta que se determinó la concentración del análogo de DFT.

45 Tabla 1. Concentración de análogos de DFT en el plasma y líquido cefalorraquídeo de ratas tratadas con los análogos de DFT con una dosis PO de 300 µmol/kg

Análogo de DFT	Log P <sub>ap</sub>	Tiempo (h)	Concentración en plasma (µM)	Concentración en líquido cefalorraquídeo (µM)
IV-A	-1,10	0,5	142 ± 57	2,14 ± 1,01
		1	64 ± 7	traza
		2	32 ± 20	traza
		4	2 ± 0,5	traza

ES 2 761 200 T3

Análogo de DFT	Log $P_{ap}$	Tiempo (h)	Concentración en plasma ( $\mu\text{M}$ )	Concentración en líquido cefalorraquídeo ( $\mu\text{M}$ )
		8	traza	traza
III-A	-0,89	0,5	424 $\pm$ 60	8,07 $\pm$ 3,09
		1	219 $\pm$ 19	5,70 $\pm$ 2,74
		2	30 $\pm$ 5	2,32 (solo 1 de 3 animales exhibieron algo)
		4	2 $\pm$ 0,4	0 $\pm$ 0
		8	traza	0 $\pm$ 0

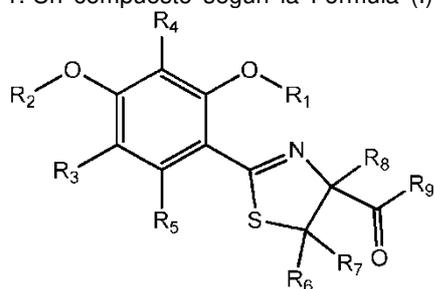
Tabla 2. Concentración de análogos de DFT en el plasma y ojos de ratas tratadas con los análogos de DFT con una dosis SC de 300  $\mu\text{mol/kg}$ \*

Análogo de DFT	Log $P_{pp}$	Sin perfusión		Perfusión con disolución salina.	
		Concentración en plasma ( $\mu\text{M}$ )	Concentración en el ojo (peso húmedo del ojo en nmol/g)	Concentración en plasma ( $\mu\text{M}$ )	Concentración en el ojo (peso húmedo del ojo en nmol/g)
III-A	-0,89	218 $\pm$ 16	25,8 $\pm$ 6,0	218 $\pm$ 51	17,2 $\pm$ 5,5
V-A	-0,89	701 $\pm$ 32	37,8 $\pm$ 4,3	663 $\pm$ 42	29,7 $\pm$ 4,3

\*Las ratas se anestesiaron aproximadamente 50 minutos después de la dosis. Las ratas que no recibieron perfusión se sacrificaron mediante exposición a CO<sub>2</sub> una hora después de la dosis. Las ratas restantes recibieron perfusión transcárdiacamente una hora después de la dosis con aproximadamente 100 ml de disolución salina durante 5 minutos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de la degeneración macular en un sujeto:



(I),

en donde:

5 R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo o acilo;

R<sub>2</sub> es  $-[(CH_2)_n-O]_x-R'$ ;

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilalquilo o -OR<sub>10</sub>;

R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o -OR<sub>12</sub>;

R<sub>9</sub> es -OR<sub>11</sub> o -SR<sub>11</sub>;

10 R<sub>10</sub> es hidrógeno, alquilo o acilo;

R<sub>11</sub> es hidrógeno o alquilo;

R<sub>12</sub> es hidrógeno o alquilo;

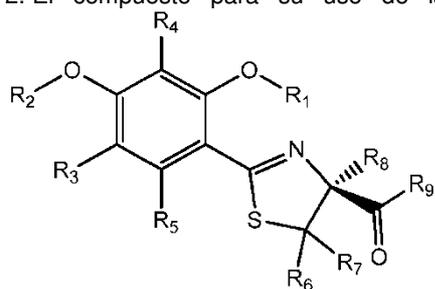
R' es alquilo;

n es 2 a 4; y

15 x es 1 a 4;

o una sal, tautómero, solvato, hidrato o poliformo farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la Fórmula (III):



(III),

o una sal, tautómero, solvato, hidrato o poliformo farmacéuticamente aceptable de este.

20 3. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>9</sub> es -OR<sub>11</sub>.

4. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>9</sub> es -OH.

5. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>9</sub> es -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

6. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente, -CH<sub>3</sub>.

7. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno hidrógeno.

25 8. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno hidrógeno.

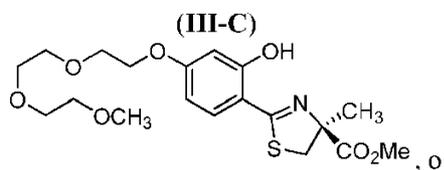
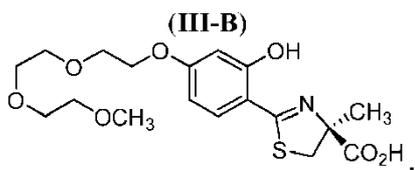
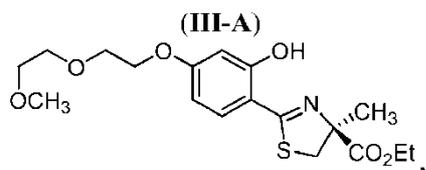
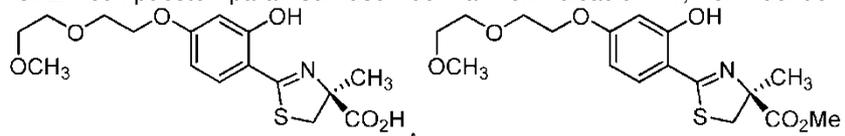
9. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno hidrógeno.

10. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno.

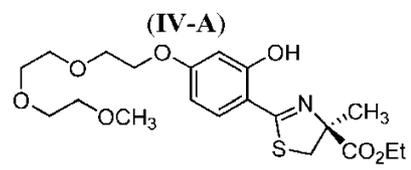
11. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-\text{R}'$ ; n es 2; x es 3; y R' es  $-\text{CH}_3$ .

12. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde R<sub>2</sub> es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O}-\text{R}'$ ; n es 2; x es 2; y R' es  $-\text{CH}_3$ .

5 13. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula:



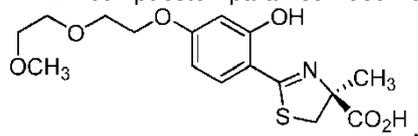
(IV-B)



(IV-C)

o una sal, tautómero, solvato, hidrato o poliformo farmacéuticamente aceptable de este.

10 14. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula:



(III-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, preferiblemente una sal de sodio, sal de litio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio o sal de zinc de este.

15 15. El compuesto para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el compuesto se administra oralmente.

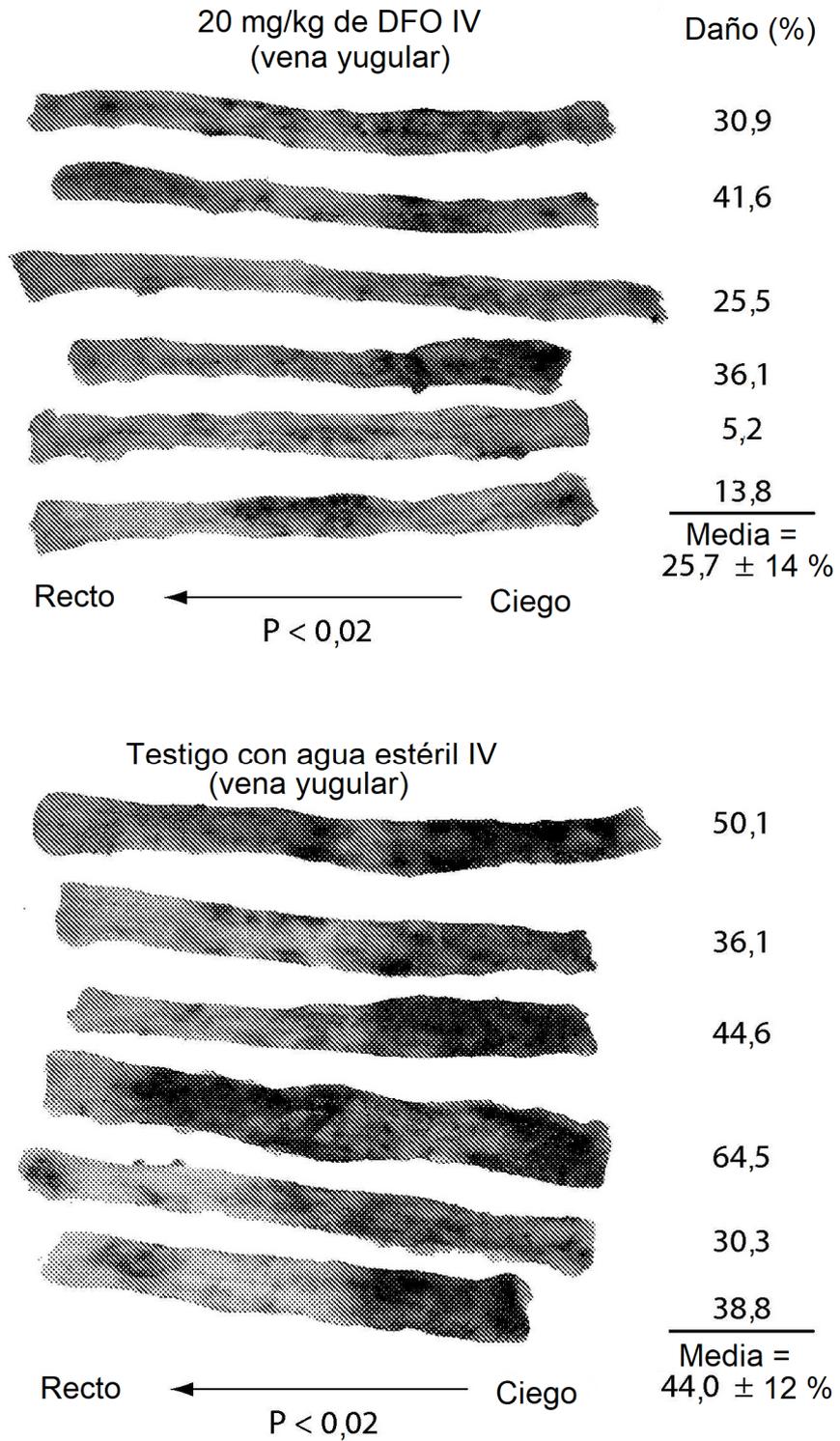


Fig. 1

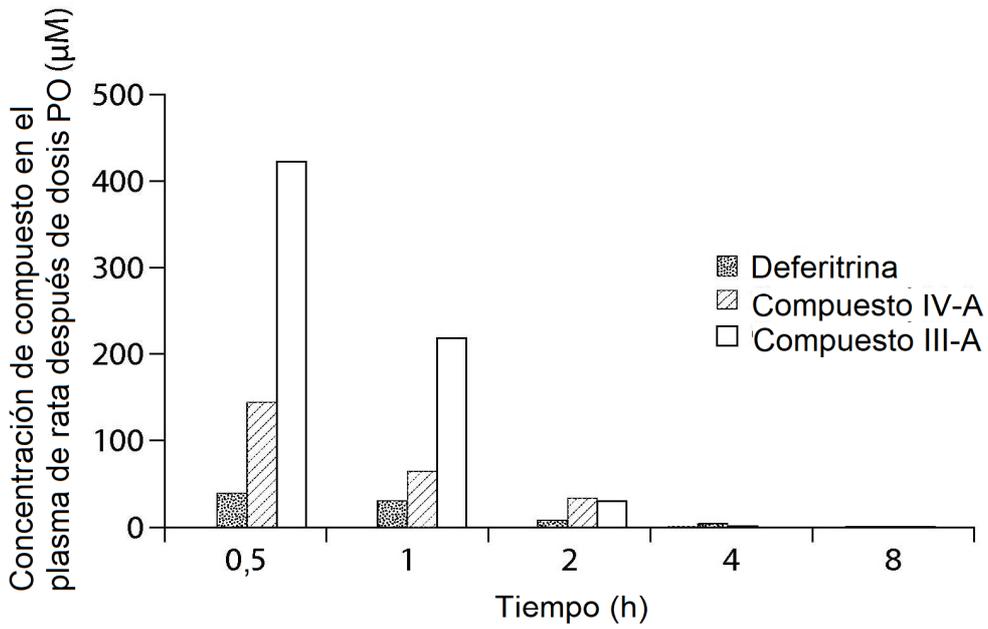


Fig. 2

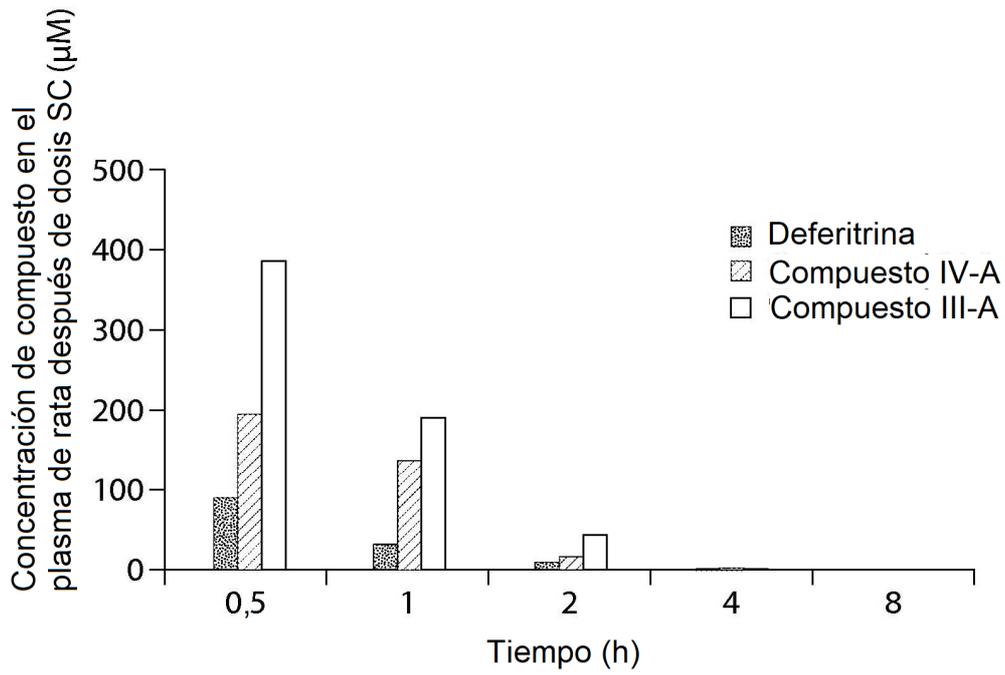
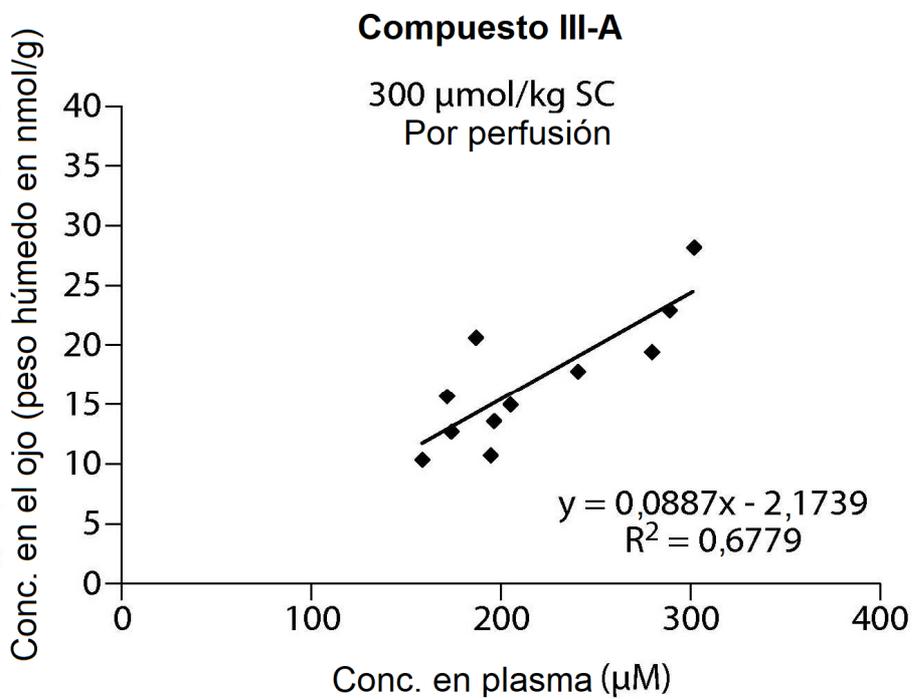


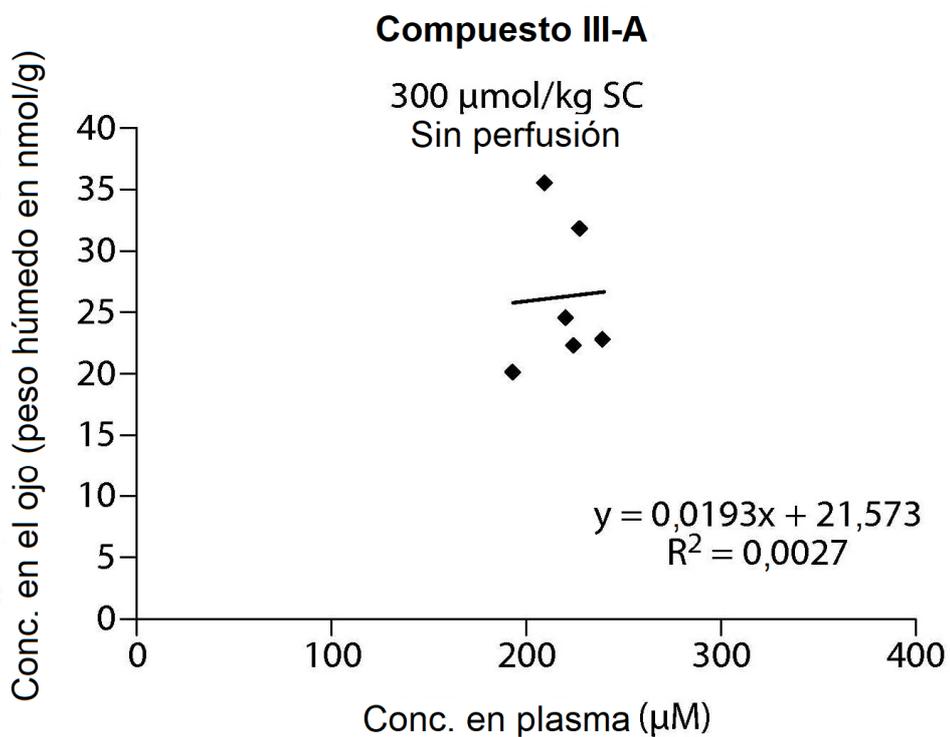
Fig. 3

Animal	Concentración de compuesto en plasma de rata ( $\mu\text{M}$ )	Concentración de compuesto en ojo de rata (peso húmedo de ojo de rata en nmol/g)
Rata n.º9	195,75	13,78
Rata n.º10	173,85	12,85
Rata n.º11	186,90	20,80
Rata n.º13	195,15	10,88
Rata n.º14	171,60	15,79
Rata n.º21	288,45	23,04
Rata n.º22	159,00	10,48
Rata n.º23	240,15	17,93
Rata n.º24	301,20	28,39
Rata n.º25	279,30	19,61
Rata n.º26	204,90	15,16
PROM	217,84	17,16
DT	50,87	5,48



**Fig. 4**

Animal	Concentración de compuesto en plasma de rata ( $\mu\text{M}$ )	Concentración de compuesto en ojo de rata (peso húmedo de ojo de rata en nmol/g)
Rata n.º15	238,95	22,32
Rata n.º16	192,30	19,87
Rata n.º17	218,70	24,17
Rata n.º18	222,90	21,99
Rata n.º19	226,80	31,35
Rata n.º20	208,95	35,05
PROM	218,10	25,79
DT	16,02	6,01



**Fig. 5**