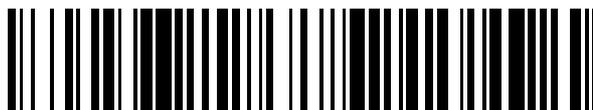


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 113**

51 Int. Cl.:

A61K 31/145	(2006.01) A61P 1/16	(2006.01)
A61K 31/397	(2006.01) A61P 7/02	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
A61K 31/4402	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/4409	(2006.01) A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/445	(2006.01) A61P 25/08	(2006.01)
A61K 31/4465	(2006.01)	
C07D 211/54	(2006.01)	
C07D 471/08	(2006.01)	
C07D 211/60	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.07.2016 PCT/US2016/040637**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2017 WO17004485**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2016 E 16742095 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3316877**

54 Título: **Análogos de la cisteamina resistentes a la ADO y sus usos**

30 Prioridad:

02.07.2015 US 201562187939 P
23.12.2015 US 201562387337 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2020

73 Titular/es:

HORIZON ORPHAN LLC (100.0%)
150 South Saunders Road
Lake Forest, IL 60045, US

72 Inventor/es:

ZANKEL, TODD, C.;
UNITT, JOHN;
PHILLIPS, TIMOTHY;
GOURDET, BENOIT y
DUFFY, LOMA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 770 113 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

Análogos de la cisteamina resistentes a la ADO y sus usos

CAMPO DE LA DIVULGACIÓN

5 La divulgación se refiere a materiales y métodos para tratar enfermedades en las que está indicada la terapia con cisteamina. En particular, la divulgación proporciona métodos terapéuticos que implican la administración a un paciente de un compuesto como se describe en el presente documento. La invención se refiere a un compuesto como se define en las reivindicaciones para su uso en un método de tratamiento de un paciente que padece una enfermedad para la cual el tratamiento con cisteamina se indica como se define en las reivindicaciones.

ANTECEDENTES

10 La cisteamina (HS- CH₂-CH₂-NH₂) es un pequeño compuesto del tipo de los sulfhidrilos que puede atravesar fácilmente las membranas de las células debido a su tamaño pequeño. La cisteamina ha sido aprobada por la FDA para usarla en el tratamiento de la cistinosis, un trastorno relacionado con el almacenamiento de la cistina en el interior de los lisosomas. En la cistinosis, la cisteamina actúa convirtiendo la cistina en cisteína y un disulfuro mixto a base de cisteína y cisteamina, los cuales posteriormente pueden salir de los lisosomas a través de los transportadores de cisteína y de lisina, respectivamente (Gahl et al., N. Engl. J. Med., 347 (2): 111-21, 2002). En el citosol, el disulfuro mixto puede ser reducido a través de una reacción con el glutatión, y la cisteína liberada puede ser usada en la síntesis del GSH. Se ha comprobado que un tratamiento con cisteamina puede dar como resultado una disminución en el nivel de la cistina en el interior de los leucocitos circulantes (Dohil et al., J. Pediatr., 148 (6): 764-9, 2006).

20 La cisteamina es convertida en hipotaurina por parte de la cisteamina dioxigenasa (ADO; Coloso et al. (2006), Adv. Exp. Med. Biol., 583, 25-36; Dominy et al. (2007), J. Biol. Chem., 282, 25189-25198; Richerson et al. (1987), Methods Enzymol., 143, 410-415) y finalmente es convertida en taurina, el aminoácido más común en el cuerpo. La cisteamina también ha sido descrita en las siguientes publicaciones: Prescott et al., Lancet, 2 (7778): 652, 1979; Prescott et al., Br. Med. J., 1 (6116): 856-7, 1978; Mitchell et al., Clin. Pharmacol. Ther., 16 (4): 676-84, 1974; de Ferreyra et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 48 (2): 221-8, 1979; Qiu et al., World J. Gastroenterol., 13: 4328-32, 2007. Desafortunadamente, resulta difícil mantener la concentración de la cisteamina que es necesaria para obtener un efecto terapéutico debido a que el metabolismo y la eliminación de la cisteamina tienen lugar a una velocidad elevada en el cuerpo, de modo tal que prácticamente la totalidad de la cisteamina que se administra es convertida en taurina en cuestión de horas. En los pacientes, esto tiene como consecuencia la necesidad de aplicar dosis elevadas con una frecuencia importante, lo cual suele estar asociado al desarrollo de los diversos efectos secundarios desagradables que son propios de la cisteamina (por ejemplo, el dolor gastrointestinal o el olor corporal). En este contexto, puede consultarse el instructivo del producto Cystagon® (bitartrato de cisteamina). En la Publicación Internacional N° WO 2007/079670 y en las Patentes de los EEUU N° 80262854 y 8129433 se describen productos a base de cisteamina que comprenden recubrimientos entéricos y un método que es útil para disminuir la frecuencia con la que es necesario administrar la cisteamina.

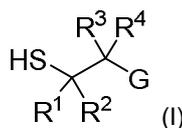
35 La cisteamina también se describe en las Solicitudes de Patentes Internacionales N° WO 2009/070781 y WO 2007/089670 y en las Publicaciones de Patentes de los EEUU N° 20110070272, 20090048154 y 20050245433. El documento WO2009070781 describe el tratamiento de trastornos del hígado graso que comprende administrar composiciones que comprenden productos de cisteamina. El documento WO2013078335 describe métodos y composiciones para tratar la isquemia o una enfermedad o trastorno que causa isquemia que comprende poner en contacto a un sujeto con cisteamina, cistamina o un derivado de cistamina. El documento WO2013062544 describe la reducción del depósito de matriz extracelular (ECM), fibroblastos intersticiales, volumen intersticial, expresión de ARNm y proteína de colágeno I, expresión de citocinas profibróticas e infiltración de macrófagos por tratamiento con cisteamina.

RESUMEN

45 La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier asunto objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

50 La presente divulgación proporciona métodos para tratar un paciente que padece una enfermedad para la que se ha indicado un tratamiento con cisteamina. Los métodos comprenden administrarle al paciente una cantidad eficaz de una composición que comprende un compuesto como los que se describen en la presente. Se contempla que la administración de la composición tenga como consecuencia una disminución en el nivel de la cistina en los pacientes, con lo que podrá obtenerse una mejora en los efectos perjudiciales que suelen estar asociados a un nivel de cistina elevado.

55 Las composiciones apropiadas comprenden un compuesto de fórmula I o un disulfuro del mismo:



donde:

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o

5 R¹ y R², tomados junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o

R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;

G se selecciona entre el grupo que consiste en —NR⁵R⁶ y —CR⁷R⁸NR⁵R⁶;

10 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o

R⁵ y R⁶, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o

15 R⁷ y R⁸, tomados junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;

R² y R⁶, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros;

R⁴ y R⁶, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros;

20 R² y R⁸, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; o

R² y R⁴, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros.

En algunos casos, cuando G es —NH₂, al menos uno de R¹, R², R³, y R⁴ no es H.

25 En algunos casos, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, y etilo. En algunos casos, R⁵ y R⁶, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros.

En algunos casos, donde R⁴ es metilo y/o R³ es metilo. En algunos casos, R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 miembros.

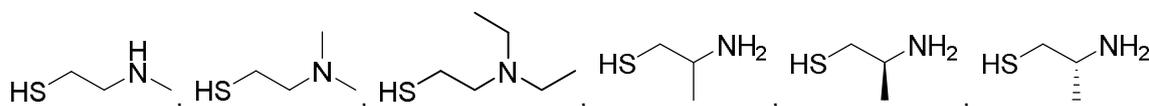
30 En algunos casos, R² es metilo y/o R¹ es metilo. En algunos casos, R¹ y R², tomados junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 miembros.

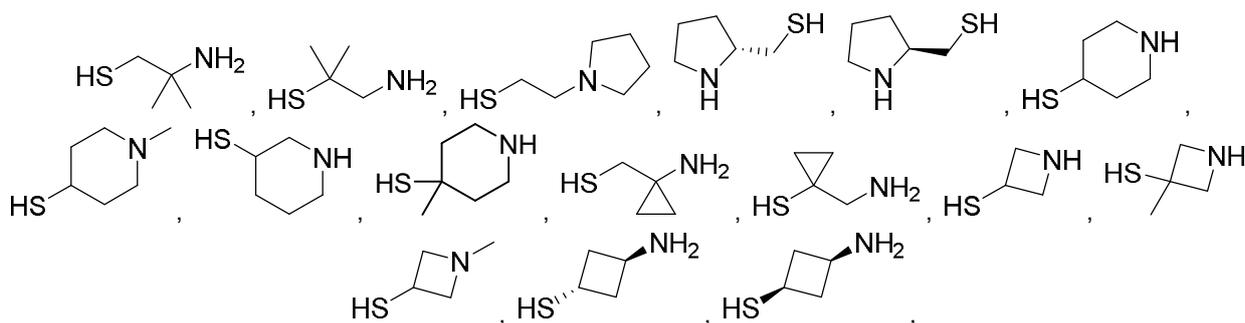
En algunos casos, G es —CR⁷R⁸NR⁵R⁶, y R² y R⁶, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros. En algunos casos, R⁵ es metilo.

35 En algunos casos, G es —NR⁵R⁶, y R² y R⁶, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 o 6 miembros. En algunos casos, R⁵ es H.

En algunos casos, R⁷ y R⁸ son ambos H.

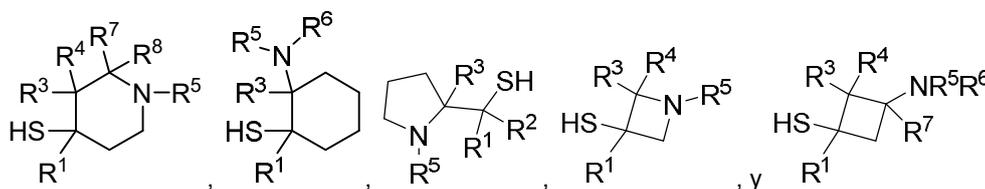
Un compuesto de fórmula I incluye, de manera no limitativa, los siguientes compuestos:





y disulfuros de los mismos.

- 5 Un compuesto de fórmula I incluye, de manera no limitativa, los siguientes compuestos:



En algunos casos, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo. En algunos casos, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y metilo.

- 10 Las composiciones apropiadas comprenden un compuesto de fórmula II, fórmula III, o un disulfuro del mismo:



donde:

L es un grupo de unión hidrocarbonado;

- 15 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, C₁₋₅alquilo, y CO(C₁₋₅alquil); o

R⁹ y R¹⁰, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;

A es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de N; y

n es 0, 1, 2, o 3.

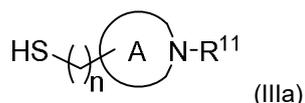
- 20 En algunos casos, el compuesto de fórmula II no es cisteamina.

En algunos casos, el átomo de S en el compuesto de fórmula II o fórmula III está a una distancia de aproximadamente 3,6 Angstroms a aproximadamente 4,7 Angstroms del átomo de N en el compuesto, como por ejemplo aproximadamente 3,8 Angstroms a aproximadamente 4,4 Angstroms, aproximadamente 4,0 Angstroms a aproximadamente 4,2 Angstroms, o aproximadamente 4,1 Angstroms del átomo de N en el compuesto.

- 25 En algunos casos, L es un anillo de cicloalquilo de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o a un anillo de arilo de 6 miembros. En algunos casos, L es C₁₋₅alquilo. En algunos casos, L se sustituye con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, C₁₋₅alquilo, C₃₋₅cicloalquilo, y —CO₂(C₁₋₅alquilo).

En algunos casos, A es un anillo de heterocicloalquilo monocíclico de 3, 4, 5, 6., 7 u 8 miembros, un anillo de heterocicloalquilo bicíclico de 6, 7 u 8 miembros, o un anillo de heteroarilo de 5 o 6 miembros.

- 30 En algunos casos, el compuesto de fórmula III tiene una estructura IIIa:



donde R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo.

En algunos casos, A se sustituye con uno a cuatro grupos seleccionados entre halo, C₁₋₅alquilo, C₃₋₅cicloalquilo, y —CO₂(C₁₋₅alquilo).

- 5 En algunos casos, el compuesto de fórmula II, fórmula III, o un disulfuro del mismo elimina la cistina en un sujeto en una cantidad que es al menos 70% del nivel de eliminación de cistina por la cisteamina.

La divulgación provee un compuesto como se divulga aquí, (por ejemplo, un compuesto como se representa por la fórmula I, fórmula II, o fórmula III, o un disulfuro del mismo), donde el compuesto o un disulfuro del mismo produce niveles reducidos de sulfuro de dimetilo cuando se administra a un sujeto en comparación con el nivel de sulfuro de dimetilo producido cuando se administra cisteamina a un sujeto. En algunos casos, se produce por lo menos 2 veces menos sulfuro de dimetilo cuando se administra a un sujeto el compuesto de fórmula I, fórmula II, o fórmula III, o un disulfuro del mismo.

La divulgación provee un compuesto como se divulga aquí (por ejemplo, un compuesto como se representa por la fórmula I, fórmula II, o fórmula III, o un disulfuro del mismo), donde el compuesto o un disulfuro del mismo inhibe la excitotoxicidad inducida por glutamato (es decir, provee neuroprotección). En algunos casos, el compuesto de fórmula I, fórmula II, o fórmula III, o un disulfuro del mismo demuestra al menos 50% de supervivencia celular (expresada como porcentaje de supervivencia celular para cisteamina 100 μM), under conditions como se describe aquí.

La divulgación provee un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad para la cual está indicado un tratamiento con cisteamina que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto como se revela en la presente invención (por ejemplo, un compuesto como se representa por la fórmula I, fórmula II, o fórmula III, o un disulfuro del mismo), donde el compuesto o un disulfuro del mismo es resistente al metabolismo por cisteamina dioxigenasa (ADO). En algunos casos, menos que 20% del compuesto de fórmula I, fórmula II, o fórmula III, o un disulfuro del mismo se metaboliza por ADO cuando se ensaya para determinar el consumo de oxígeno utilizando una sonda fluorescente sensible al oxígeno.

Las enfermedades para las que suele indicarse un tratamiento con cisteamina y que pueden ser tratadas de acuerdo con la invención se seleccionan de la cistinosis, la enfermedad del hígado graso, la fibrosis quística, las enfermedades tromboticas, los trastornos relacionados con MECP-2, las enfermedades hereditarias en las mitocondrias, una enfermedad o trastorno neurológico, la inflamación y el cáncer, en donde el trastorno relacionado con MECP-2 y la enfermedad mitocondrial hereditaria son como se definen en la reivindicación 1.

La enfermedad del hígado graso incluye la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso resultante de la hepatitis, la enfermedad del hígado graso resultante de la obesidad, la enfermedad del hígado graso resultante de la diabetes, la enfermedad del hígado graso resultante de la resistencia a la insulina, la enfermedad del hígado graso resultante de la hipertrigliceridemia, la abetalipoproteinemia, las enfermedades relacionadas con el almacenamiento del glucógeno, la enfermedad de Weber-Christian, la enfermedad de Wolmans, la enfermedad del hígado graso aguda durante el embarazo y la lipodistrofia.

La fibrosis incluye la aterosclerosis, el asma, la fibrosis cardíaca, la fibrosis asociada a los trasplantes de órganos, las cicatrices o los coloides hipertróficos, la fibrosis muscular, la fibrosis pancreática, la fibrosis en la médula ósea, la fibrosis hepática intersticial, la cirrosis en el hígado o en la vesícula biliar, la esclerodermia, la fibrosis pulmonar, la enfermedad difusa del parénquima pulmonar, la fibrosis intersticial idiopática, la neumonitis intersticial, la neumonía intersticial descamativa, la bronquiolitis respiratoria, la enfermedad pulmonar intersticial, la neumonitis intersticial aguda, la neumonía intersticial no específica, la neumonía criptogénica organizada, la neumonía intersticial linfocítica, la fibrosis renal, la enfermedad renal crónica, la fibrosis quística y la enfermedad de Alport.

Las enfermedades tromboticas incluyen la enfermedad de las células falciformes, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, la embolia cardíaca, los estados de hipercoagulabilidad, la trombofilia, la enfermedad de Leiden asociada al factor V, las deficiencias de la antitrombina III, las deficiencias de la proteína C, las deficiencias de la proteína S, las enfermedades que se producen como resultado de una mutación en el gen que codifica la protrombina (G20210A), la hiperhomocisteinemia, el síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos (APS), el síndrome de la trombosis con anticuerpos anticardiolipina (ALCA), o el síndrome de los anticoagulantes en el lupus (LA).

Las enfermedades o los trastornos neurológicos incluyen la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la atrofia en los músculos de la médula espinal asociada a la enfermedad de Alzheimer, las concusiones, los derrames cerebrales y las lesiones traumáticas en el cerebro (CTE).

Las enfermedades relacionadas con MECP-2 se seleccionan del grupo que consiste en síndrome de Rett, el autismo, el trastorno generalizado en el desarrollo, el retraso mental no sindrómico, la encefalopatía neonatal idiopática y la parálisis cerebral idiopática.

5 Las enfermedades hereditarias en las mitocondrias se seleccionan del grupo que consiste en la ataxia de Friedreich, la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, la encefalopatía mitocondrial, la acidosis láctica, el síndrome similar a los accidentes cerebrovasculares (MELAS), el síndrome de Kearns-Sayre y la encefalopatía subaguda necrotizante (el síndrome de Leigh).

10 Los cánceres incluyen el cáncer de mama, el melanoma, el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de pulmón, el carcinoma en las células no pequeñas de los pulmones, el cáncer renal, el cáncer colorrectal, el cáncer de colon, el cáncer de ovario, el cáncer de hígado y el cáncer gástrico.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un gráfico en el que se representa la relación entre la distancia entre el azufre y el nitrógeno en un compuesto como los que se describen en la presente y su capacidad de disminuir el nivel de la cistina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 Definiciones

20 Tal como se los emplea en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “uno, una” y “el, la” también pueden ser interpretados como una referencia en plural, a menos que del contexto surja claramente lo contrario. En este contexto, por ejemplo, una referencia a “un derivado” puede ser interpretada como una referencia a diversos derivados, mientras que una referencia a “un paciente” puede ser interpretada como una referencia a varios pacientes, entre otras posibilidades.

Por otra parte, la conjunción “o” puede ser interpretada como una referencia a las conjunciones “y/o”, a menos que del contexto surja lo contrario. Más aun, los verbos “comprender” e “incluir”, y sus conjugaciones, se emplean de manera indistinta y no han de ser interpretados de manera limitativa.

25 A menos que se los defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se emplean en la presente tienen el mismo significado que suelen darles aquellos versados en la técnica a los que concierne esta invención.

En las referencias que se detallan a continuación pueden hallarse numerosos términos que se emplean en esta divulgación: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2ª edición, 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (editado por Walker, 1988); The Glossary of Genetics, 5ª edición, editado por R. Rieger, et al., Springer Verlag (1991); Hale y Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991).

30 Tal como se los emplea en la presente, los términos “cantidad eficaz para el uso terapéutico” y “cantidad eficaz” hacen referencia a una cantidad de un compuesto que es suficiente para producir una mejora en los síntomas de una enfermedad, por ejemplo, para tratarla, para curarla, para prevenirla o para mejorarla, o bien para obtener una mejora en la velocidad de un procedimiento de tratamiento, de curación, de prevención o de mejora existente, donde la mejoría típicamente es una mejora de significación estadística que puede observarse entre los pacientes que han sido sometidos al tratamiento en cuestión. Cuando se hace referencia a un ingrediente activo que es administrado por sí solo, el término “cantidad eficaz para el uso terapéutico” se aplica a este ingrediente por sí solo. Cuando se hace referencia a una combinación, el término “cantidad eficaz para el uso terapéutico” hace referencia a la cantidad de los ingredientes activos combinados con la cual puede obtenerse el efecto terapéutico deseado, independientemente del hecho de que la administración se realice por medio de una misma composición o mediante el uso de composiciones separadas, las cuales pueden administrarse de manera consecutiva o simultánea. En algunas formas de realización, como podría ser el caso en presencia de la enfermedad del hígado graso, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención puede resultar útil para paliar uno o más síntomas que pueden abarcar, sin limitaciones, la fibrosis hepática, el contenido de grasa en el hígado, la incidencia de la cirrosis o su progreso, la incidencia de los carcinomas hepatocelulares, los incrementos en el nivel de transaminasas hepáticas como la ALT o la AST, los incrementos en el nivel de la ferritina en el suero, los incrementos en el nivel de la gamma-glutamil transferasa (gamma-GT) o los incrementos en el nivel de la insulina, el colesterol o los triglicéridos en el plasma. En algunas formas de realización, como podría ser el caso en presencia de una enfermedad neurodegenerativa, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención puede resultar útil para incrementar el nivel del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). En algunas formas de realización, como podría ser el caso en presencia de una enfermedad neurodegenerativa, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención puede resultar útil para inhibir la transglutaminasa en los tejidos. En algunas formas de realización, como podría ser el caso en presencia de una enfermedad neurodegenerativa, una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la invención puede resultar útil para incrementar el contenido de la proteína asociada con el choque térmico DnaJ 1b.

55 Tal como se lo emplea en la presente, el término “enfermedad para la que se ha indicado un tratamiento con cisteamina” hace referencia a una enfermedad en la que puede obtenerse un beneficio como resultado de un

incremento en el nivel de la cisteamina y/o a través de una disminución en el nivel de la cistina en un paciente. Las enfermedades que se contemplan en este contexto incluyen cualquiera de las enfermedades que se mencionan en la presente, tales como las que se enumeran en la sección de “indicaciones, dosis y administración”.

5 El término “tratamiento” puede ser interpretado como una referencia a un tratamiento profiláctico o a un tratamiento terapéutico. En determinadas formas de realización, el término “tratamiento” hace referencia a la administración de un compuesto o una composición en un sujeto con fines terapéuticos o profilácticos.

10 El término tratamiento “terapéutico”, aplicado a un tratamiento, hace referencia a un tratamiento que es administrado en un sujeto que ya presenta signos o síntomas de una patología determinada, con el propósito de disminuir o eliminar los signos o los síntomas. Los signos o los síntomas pueden ser de naturaleza bioquímica, celular, histológica, funcional, física, subjetiva u objetiva.

15 El término “profiláctico”, aplicado a un tratamiento, hace referencia a un tratamiento que es administrado en un sujeto que no presenta signos o síntomas de una patología determinada o que apenas presenta los primeros signos propios de ella, con el propósito de disminuir el riesgo de que se desarrolle. En resumen, los compuestos o las composiciones de la invención pueden administrarse como un tratamiento profiláctico con el fin de disminuir la probabilidad que se desarrolle una patología o minimizar la gravedad de una patología ya desarrollada.

20 El término “diagnóstico” se aplica a un procedimiento que tiene por objeto determinar la presencia, la extensión y/o la naturaleza de una afección. Los diversos métodos de diagnóstico presentan especificidades y selectividades diferentes. Si bien es posible que con un método de diagnóstico en particular no se provea un diagnóstico definitivo de una afección, éste podrá ser suficiente para obtener una indicación positiva que resulte útil en el contexto del diagnóstico.

25 El término “composición farmacéutica” hace referencia a una composición que es apropiada para un uso farmacéutico en un sujeto animal, que puede tomar la forma de un ser humano o de un mamífero de otro tipo. Una composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto de la divulgación, opcionalmente comprende otro agente con actividad biológica y opcionalmente también comprende un excipiente, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable. En una forma de realización, una composición farmacéutica comprende uno o más ingredientes activos y uno o más ingredientes inertes, los cuales constituyen el vehículo, así como cualquier otro producto que pueda producirse como resultado de la combinación directa o indirecta de cualquier par de ingredientes seleccionados entre los que están presentes, de la formación de un complejo entre ellos, de su agregación, de la disociación de uno o más de los ingredientes o de reacciones o interacciones de otros tipos entre uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición que pueda ser preparada combinando un compuesto de la invención y un excipiente, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” puede ser interpretado como una referencia a cualquier vehículo, amortiguador o componente de otro tipo que resulta aceptable desde el punto de vista farmacéutico y que es usado de manera habitual, como podría ser el caso de una solución salina amortiguada con fosfato, una solución de dextrosa acuosa al 5% o una emulsión (por ejemplo, una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite). Los ejemplos no limitativos de los excipientes abarcan los coadyuvantes, los aglutinantes, los rellenos, los diluyentes, los disgregantes, los agentes emulsionantes, los agentes humectantes, los lubricantes, los deslizantes, los agentes edulcorantes, los agentes aromatizantes y los agentes colorantes. Se describen ejemplos de diversos vehículos, excipientes y diluyentes farmacéuticamente aceptables en Remington’s Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Co., Easton, 1995). Los vehículos farmacéuticos preferidos en un contexto determinado dependen de la modalidad con la que se desea administrar el agente activo. Las modalidades a través de las cuales suele llevarse a cabo la administración abarcan la vía enteral (por ejemplo, oral) y la vía parenteral (que por ejemplo, puede abarcar una inyección, tal como una inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o intraperitoneal, o una aplicación tópica, transdérmica o transmucosa).

45 El término “sal farmacéuticamente aceptable” hace referencia a una sal que puede formularse con un compuesto para emplearlo en una aplicación farmacéutica, que a modo de ejemplos no limitativos, puede prepararse con un metal (tal como el sodio, el potasio, el magnesio o el calcio), con amoníaco o con una amina orgánica.

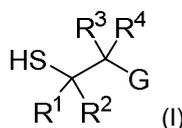
50 Tal como se los emplea en la presente, los términos “farmacéuticamente aceptable” y “farmacológicamente aceptable”, deben ser interpretados como una referencia, por ejemplo, a una sal, un éster u otro derivado que no resultan indeseables desde el punto de vista biológico ni en otros aspectos, lo que implica que pueden ser administrados en un individuo sin que se produzcan efectos biológicos indeseables ni interacciones perjudiciales con los otros componentes de la composición a través de la cual se efectúa la administración ni con los componentes que se hallan en el cuerpo del individuo.

55 Tal como se lo emplea en la presente, el término “forma de dosificación individual” hace referencia a una unidad físicamente discreta que es apropiada para administrarla de manera individual en un sujeto que es un ser humano o un animal de otro tipo, que contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención, que ha sido calculada de manera tal que resulte suficiente para producir el deseado efecto, opcionalmente en combinación con

un excipiente, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los detalles específicos acerca de las formas de dosificación individuales novedosas que se describen en el contexto de la presente invención dependen del compuesto particular empleado, del efecto que se desea obtener y de la farmacodinámica que está asociada a cada uno de los compuestos en los huéspedes.

- 5 Tal como se lo emplea en la presente, el término "sujeto" abarca los mamíferos. Los ejemplos no limitativos de los mamíferos abarcan cualquier miembro de la clase de los mamíferos, entre los que pueden mencionarse los seres humanos, los primates no humanos, tales como los chimpancés, otros simios o los monos en general, los animales de granja, tales como las vacas, los caballos, las ovejas, las cabras o los cerdos, los animales domésticos, tales como los conejos, los perros o los gatos, y los animales de laboratorio, como es el caso de los roedores, tales como las ratas, los ratones o los cobayos, entre otros. El término no denota una edad o un sexo en particular. En diversas formas de realización, el sujeto es un ser humano. En diversas formas de realización, el sujeto es un niño o adolescente.

- 15 En un aspecto, se provee un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad para la cual está indicado un tratamiento con cisteamina. El método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula I o un disulfuro del mismo:



donde:

- R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o
- 20 R¹ y R², tomados junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;
- R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o
- R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;
- G se selecciona entre el grupo que consiste en —NR⁵R⁶ y —CR⁷R⁸NR⁵R⁶;
- 25 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o
- R⁵ y R⁶, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;
- R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o
- 30 R⁷ y R⁸, tomados junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;
- R² y R⁶, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros;
- R⁴ y R⁶, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros;
- 35 R² y R⁸, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; o
- R² y R⁴, tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros.
- En algunos casos, cuando G es —NH₂, al menos uno de R¹, R², R³, y R⁴ no es H.
- 40 En algunos casos, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, metilo, y etilo. En algunos casos, R⁵ y R⁶, tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros.
- En algunos casos, donde R⁴ es metilo y/o R³ es metilo. En algunos casos, R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de carbono al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 miembros.
- 45 En algunos casos, R² es metilo y/o R¹ es metilo. En algunos casos, R¹ y R², tomados junto con el átomo de carbono

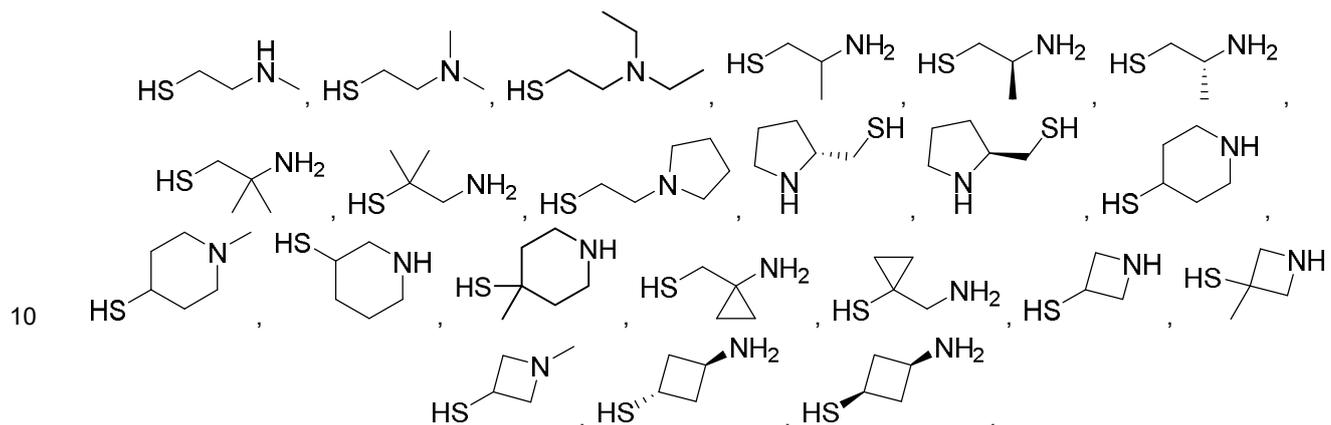
al cual se encuentran unidos, forman un anillo carbocíclico de 3 miembros.

En algunos casos, G es $-\text{CR}^7\text{R}^8\text{NR}^5\text{R}^6$, y R^2 y R^6 , tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros. En algunos casos, R^5 es metilo.

5 En algunos casos, G es $-\text{NR}^5\text{R}^6$, y R^2 y R^6 , tomados juntos con los átomos a los cuales están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 o 6 miembros. En algunos casos, R^5 es H.

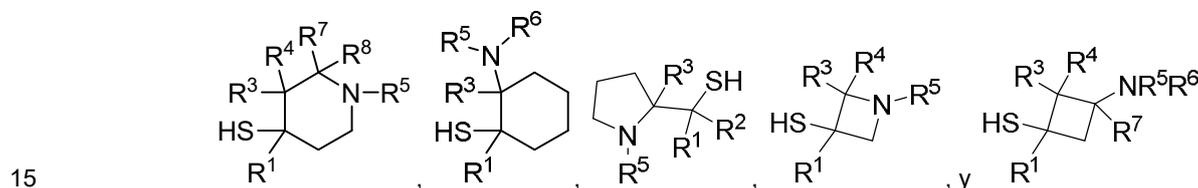
En algunos casos, R^7 y R^8 son ambos H.

Un compuesto de fórmula I incluye, de manera no limitativa, los siguientes compuestos:



y disulfuros del mismo.

Los compuestos para su uso de acuerdo con la invención se seleccionan de los siguientes compuestos, en donde los sustituyentes tienen los significados definidos en las reivindicaciones.:



En algunos casos, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C_{1-5} alquilo. En algunos casos, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y metilo.

20 En un aspecto, se provee un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad para la cual está indicado un tratamiento con cisteamina. El método comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de una composición que comprende un compuesto de fórmula II, fórmula III, o un disulfuro del mismo:



donde:

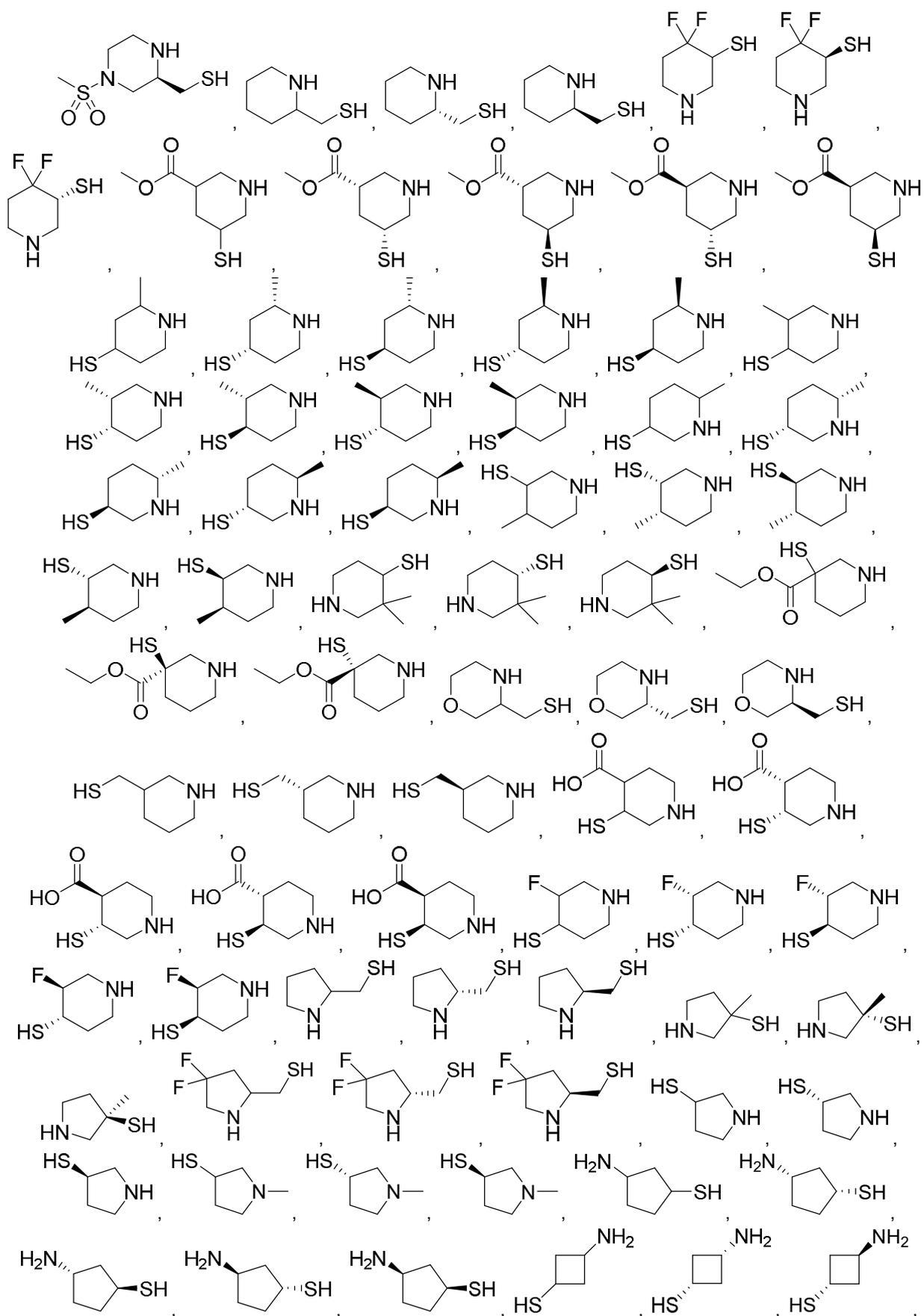
25 L es un grupo de unión hidrocarbonado;

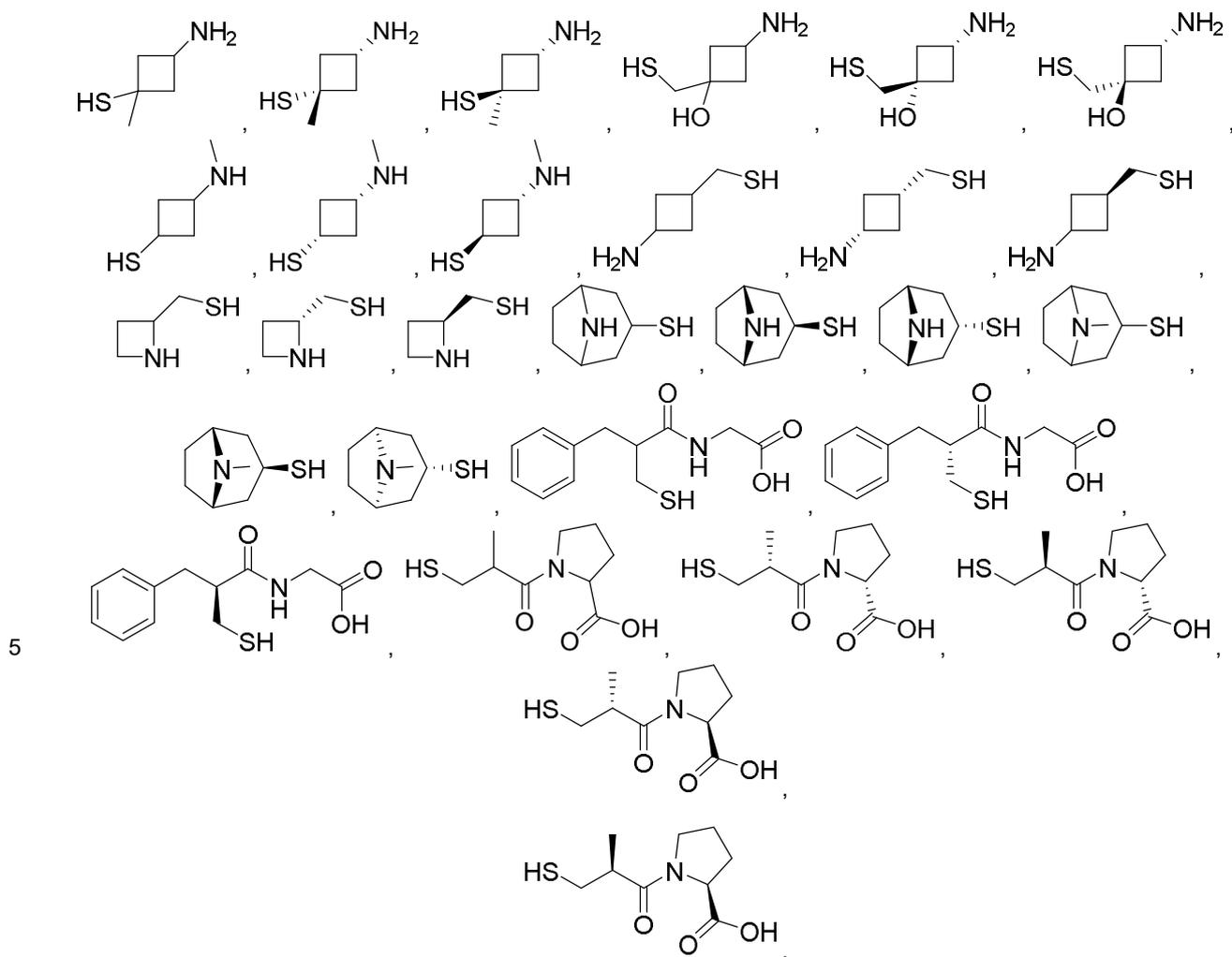
R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, C_{1-5} alquilo, y $\text{CO}(\text{C}_{1-5}$ alquil); o

R^9 y R^{10} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;

A es un anillo heterocíclico que contiene un átomo de N; y

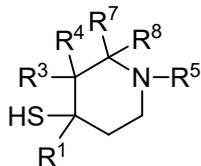
30 n es 0, 1, 2, o 3.





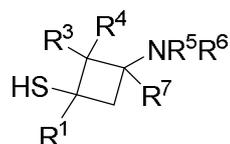
los compuestos listados en las tablas de la presente invención, y disulfuros de los mismos.

10 Los compuestos que se divulgan en la presente invención incluyen compuestos que tienen la siguiente estructura o un disulfuro de los mismos:



donde R^1 es C_{1-5} alquilo; y R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , y R^8 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C_{1-5} alquilo.

15 Los compuestos que se divulgan en la presente invención incluyen compuestos que tienen la siguiente estructura o un disulfuro de los mismos:



donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H y C_{1-5} alquilo.

Análogos de la cisteamina resistentes a la ADO

La divulgación provee análogos de la cisteamina resistentes ADO que pueden usarse en los métodos que se describen en la presente. El término “análogo de la cisteamina resistente a la ADO”, tal como se lo emplea en la presente, generalmente hace referencia a un compuesto de fórmula I, de fórmula II, de fórmula III o a una variante disulfurada de cualquiera de éstos. Los análogos de la cisteamina resistentes a la ADO generalmente presentan tres propiedades: (1) estos compuestos son resistentes al metabolismo por parte de la ADO, (2) estos compuestos pueden escindir la cistina in vivo y (3) estos compuestos pueden eliminar la cistina que se ha almacenado en los fibroblastos de los pacientes cistinóticos.

Tal como se los emplea en la presente, los términos “resistente al metabolismo por parte de la cisteamina dioxigenasa” o “resistente al metabolismo por parte de la ADO”, aplicados a un compuesto, hacen referencia a un compuesto que experimenta una degradación inferior a 50%, por ejemplo, inferior a 40%, inferior a 30%, inferior a 25%, inferior a 20%, inferior a 15%, inferior a 10%, inferior a 8%, inferior a 7%, inferior a 6%, inferior a 5%, inferior a 4%, inferior a 3%, inferior a 2%, inferior a 1,5% o inferior a 1%, cuando se lo evalúa en presencia de la ADO bajo condiciones como las que se describen en la presente. Debido que la acción de la ADO da como resultado un metabolismo y una eliminación veloces de la cisteamina en el cuerpo, resulta difícil mantener la concentración de la cisteamina que es necesaria para obtener un efecto terapéutico. Ventajosamente, los compuestos que son resistentes al metabolismo por parte de la ADO pueden mantenerse con mayor facilidad en una concentración necesaria para obtener un efecto terapéutico.

Un compuesto que escinde la cistina in vivo es un compuesto que convierte la cistina en cisteína y un disulfuro mixto que contiene cisteína y el propio compuesto. Los compuestos de este tipo suelen caracterizarse por una reactividad que es similar o superior a la que presenta la cisteamina por la cistina, y a modo de ejemplo, su reactividad puede ser al menos 50%, al menos 75%, al menos 90%, al menos 100%, al menos 110%, al menos 120%, al menos 130%, al menos 140%, al menos 150%, al menos 160%, al menos 170%, al menos 180%, al menos 190% o al menos 200% de la reactividad que presenta la cisteamina por la cistina, lo cual puede ser determinado bajo condiciones como las que se describen en la presente.

Un compuesto que elimina la cistina que se ha almacenado en los fibroblastos de los pacientes cistinóticos es un compuesto que facilita el transporte de la cistina desde los lisosomas. Los compuestos de este tipo suelen caracterizarse por una capacidad de eliminar la cistina que es similar o superior a la que presenta la cisteamina, y a modo de ejemplo, su capacidad de eliminar la cistina puede ser al menos 25%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 100%, al menos 105% o al menos 110% de la de la cisteamina, lo cual puede ser determinado bajo condiciones como las que se describen en la presente.

Los análogos de la cisteamina resistentes a la ADO también pueden adoptar la forma de una variedad de metabolitos o derivados con actividad biológica, como puede ser el caso de las sales, los ésteres, las amidas, los compuestos del tipo de los alquilatos, las prodrogas, los análogos, los compuestos fosforilados, los compuestos sulfatados u otras formas que presentan modificaciones químicas (tales como las formas con modificaciones químicas que se obtienen como resultado de una marca con radionucleótidos o con enzimas o a través de la unión de polímeros como el polietilenglicol). Por lo tanto, los compuestos de fórmula I, de fórmula II o de fórmula III pueden administrarse en forma de sales, ésteres, amidas, prodrogas o análogos aceptables desde el punto de vista farmacológico, o bien mediante el uso de cualquier combinación de éstos.

Las sales, los ésteres, las amidas, las prodrogas y los análogos de los agentes activos pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales que han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica de la química orgánica sintética, tales como los que se describen, por ejemplo, en J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4ª edición (Nueva York, Wiley-Interscience, 1992). A modo de ejemplo, pueden prepararse sales de adición básica a partir de una droga neutra de acuerdo con medios convencionales, que suelen abarcar la reacción entre uno o más grupos hidroxilo libres del agente activo y una base apropiada. En general, la forma neutra del fármaco se disuelve en un solvente orgánico polar, tal como el metanol o el etanol, y luego se le agrega una base. La sal resultante se separa de la solución por medio de un procedimiento de precipitación o de secado, para lo cual puede agregarse un solvente menos polar. Las bases apropiadas para formar las sales de adición básica abarcan, sin limitaciones, las bases inorgánicas, tales como el hidróxido de sodio, el hidróxido de potasio, el hidróxido de amonio, el hidróxido de calcio o la trimetilamina. La preparación de los ésteres abarca la funcionalización de los grupos hidroxilo que pueden estar presentes en la estructura molecular del fármaco. Los ésteres típicamente son derivados sustituidos con grupos acilo de grupos del tipo de los alcoholes libres, es decir, de unidades que provienen de ácidos carboxílicos que responden a la fórmula R-COOH, donde R es un alquilo, y típicamente es un alquilo inferior. Si se lo desea, los ésteres pueden ser convertidos nuevamente en ácidos libres mediante procedimientos de hidrogenolisis o de hidrólisis convencionales. Las amidas y las prodrogas pueden prepararse de una manera análoga. Otros derivados y otros análogos de los agentes activos pueden prepararse de acuerdo con procedimientos convencionales que han de resultar conocidos para aquellos versados en la técnica de la química orgánica sintética o de acuerdo con otros procedimientos que se describen en la literatura pertinente.

Producción del sulfuro de dimetilo (DMS)

Los compuestos que producen un nivel más bajo de sulfuro de dimetilo cuando son administrados en los sujetos (en comparación con el nivel que se produce cuando se administra la cisteamina) son deseables debido a que con ellos pueden disminuirse los efectos secundarios desagradables que suelen estar asociados a la cisteamina (por ejemplo, la halitosis). Un compuesto que produce un nivel más bajo de sulfuro de dimetilo cuando se lo administra en un sujeto generalmente produce al menos 2 veces menos sulfuro de dimetilo, tal como al menos 3 veces menos, 4 veces menos, 5 veces menos, 6 veces menos, 8 veces menos, 10 veces menos, 15 veces menos o 20 veces menos sulfuro de dimetilo, en comparación con el nivel de sulfuro de dimetilo que podría obtenerse al administrar cisteamina al sujeto en la misma dosis, una vez transcurrido un período de tiempo idéntico después de la administración, bajo condiciones como las que se describen en la presente. A modo de ejemplo, el nivel del sulfuro de dimetilo puede determinarse administrando el compuesto en una dosis de entre aproximadamente 10 mg/kg y aproximadamente 500 mg/kg, por ejemplo, en una dosis de entre aproximadamente 25 mg/kg y aproximadamente 400 mg/kg, de entre aproximadamente 50 mg/kg y aproximadamente 300 mg/kg, de entre aproximadamente 75 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg, de entre aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 25 mg/kg, de aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 75 mg/kg, de aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 150 mg/kg, de aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 300 mg/kg, de aproximadamente 400 mg/kg o de aproximadamente 500 mg/kg, donde la determinación propiamente dicha del nivel del sulfuro de dimetilo puede realizarse entre aproximadamente 10 y aproximadamente 4 horas después de la administración, por ejemplo, entre aproximadamente 15 minutos y aproximadamente 2 horas o entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 1 hora después de la administración, o bien aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora o aproximadamente 2 horas después de la administración.

Neuroprotección

Los trastornos relacionados con la excitotoxicidad afectan tanto al sistema nervioso central como al sistema nervioso periférico y pueden tener como consecuencia una neurodegeneración progresiva. La excitotoxicidad se produce como resultado de una secreción excesiva de glutamato en el cerebro por parte de diversas células, tales como las células inmunes o las neuronas. El glutamato es el neurotransmisor excitatorio principal en el sistema nervioso de los mamíferos. Una señalización prolongada mediada por el glutamato puede dar como resultado un tipo de toxicidad que se caracteriza por una actividad elevada en las mitocondrias, por el agotamiento gradual del glutatión (GSH), por el estrés oxidativo y por la apoptosis (Shih et al., J. Neurosci., 26: 10514-523, 2006). La cisteamina puede inhibir la excitotoxicidad inducida por el glutamato en las células St-HdhQ111/111. Bajo condiciones como las que se describen en la presente, un compuesto que inhibe la excitotoxicidad inducida por el glutamato (es decir, que confiere neuroprotección) generalmente puede posibilitar la supervivencia de al menos 50% de las células (expresada como el porcentaje de supervivencia de las células que se obtiene con cisteamina 100 μ M), por ejemplo, puede posibilitar la supervivencia de al menos 65%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 90% o al menos 95% de las células.

Formulaciones farmacéuticas

Según se ha indicado, en la invención se proveen compuestos que resultan útiles para tratar enfermedades en las cuales está indicado el tratamiento con cisteamina. Para administrar los compuestos de la divulgación en los pacientes o en los animales de laboratorio, resulta preferible formularlos en forma de composiciones que comprenden uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos farmacéuticamente o farmacológicamente aceptables son entidades moleculares o composiciones que no producen reacciones alérgicas u otras reacciones adversas cuando se administra a través de rutas bien conocidas en la técnica, según se describe más adelante, o que han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Drogas de los EEUU o por entidades reguladoras equivalentes de otros países para usarlas como aditivos que han de administrarse por vía oral o como productos farmacéuticos que han de administrarse por vía parenteral. Los vehículos farmacéuticamente aceptables abarcan los solventes, los medios de dispersión que son útiles desde el punto de vista clínico, los recubrimientos, los agentes antibacterianos, los agentes antifúngicos, los agentes isotónicos y los agentes útiles para demorar la absorción, entre otros.

Los vehículos farmacéuticos abarcan las sales farmacéuticamente aceptables, que en particular se forman a partir de compuestos que comprenden un grupo básico o ácido. A modo de ejemplo, cuando hay un sustituyente ácido presente, tal como un radical -COOH, pueden formarse sales de amonio, de sodio, de potasio o de calcio, entre otras posibilidades. Por otro lado, cuando hay un grupo ácido presente, pueden formarse ésteres farmacéuticamente aceptables del compuesto (por ejemplo, de metilo, de terbutilo, de pivaloiloximetilo o de succinilo, entre otras posibilidades) para usarlos como formas preferidas de los compuestos: en la técnica, se sabe que los ésteres de este tipo presentan características diferentes en el contexto de la solubilidad y/o de la susceptibilidad a la hidrólisis, que pueden resultar útiles para elaborar formulaciones de liberación sostenida o prodrogas.

Cuando hay un grupo básico presente (por ejemplo, un grupo amino o un radical heteroarilo básico, tal como un grupo piridilo), para la administración puede prepararse una sal ácida, tal como una sal de clorhidrato, de bromhidrato, de acetato, de maleato, de pamoato, de fosfato, de metanosulfonato o de p-toluenosulfonato, entre otras posibilidades.

Más aun, los compuestos pueden formar solvatos con agua o con solventes orgánicos comunes. Estos solvatos

también han de quedar incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral, parenteral, transocular, intranasal, transdérmica o transmucosa, por inhalación, por medio de una atomización, por vía vaginal o rectal o mediante el uso de una inyección intracranial. El término "parenteral", tal como se lo emplea en la presente, abarca las inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intracisternales o los aborajes de infusión. También se contempla la posibilidad de llevar a cabo la administración por medio de una inyección intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, retrobulbar o intrapulmonar o por medio de una implantación quirúrgica en un sitio particular. En general, las composiciones que se administran mediante cualquiera de las vías que se han descrito se encuentran esencialmente libres de pirógenos y de otras impurezas que podrían resultar perjudiciales para el receptor. Además, las composiciones que han de administrarse por vía parenteral son estériles.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, que contienen un compuesto de la divulgación como ingrediente activo, por ejemplo, bitartrato de cisteamina, también pueden contener vehículos o aditivos farmacéuticamente aceptables, en función de la vía seleccionada para la administración. Los ejemplos de los vehículos o los aditivos de este tipo abarcan el agua, los solventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, el colágeno, el alcohol polivinílico, la polivinilpirrolidona, los polímeros de carboxivinilo, la carboximetilcelulosa de sodio, el poliácido de sodio, el alginato de sodio, el dextrano soluble en agua, el carboximetil almidón de sodio, la pectina, la metilcelulosa, el acetato de celulosa, la goma de xantana, la goma arábiga, la caseína, la gelatina, el agar, la diglicerina, la glicerina, el propilenglicol, el polietilenglicol, la vaselina, la parafina, el alcohol estearílico, el ácido esteárico, la albúmina de suero humano (HSA), el manitol, el sorbitol, la lactosa y los agentes tensioactivos farmacéuticamente aceptables, entre otros. Los aditivos que se empleen podrán seleccionarse, sin limitaciones, entre los que se enumeraron con anterioridad y las combinaciones de cualquiera de ellos, según sea apropiado, en función de la forma de dosificación de la divulgación.

La formulación de una composición farmacéutica variará de acuerdo con la vía seleccionada para la administración (por ejemplo, podrá adoptar la forma de una solución o de una emulsión). La composición que comprende el compuesto que ha de administrarse puede prepararse en un vehículo aceptable desde el punto de vista fisiológico. En el caso de las soluciones o las emulsiones, los vehículos apropiados abarcan, por ejemplo, las soluciones acuosas o alcohólicas/acuosas, las emulsiones o las suspensiones, como es el caso de las soluciones salinas o los medios amortiguados. Los vehículos parenterales abarcan las soluciones de cloruro de sodio, la solución de dextrosa de Ringer, las soluciones de dextrosa y cloruro de sodio, la solución de Ringer con lactato y los aceites fijos. Los vehículos intravenosos pueden abarcar diversos aditivos, conservantes o fluidos nutritivos o apropiados para restaurar los electrolitos.

Pueden emplearse diversos vehículos acuosos, tales como el agua, el agua amortiguada, una solución salina al 0,4%, una solución de glicina al 0,3% o una suspensión acuosa, para contener el compuesto activo en combinación con excipientes apropiados para la elaboración de suspensiones acuosas. Los excipientes útiles en este contexto abarcan los agentes de suspensión, tales como la carboximetilcelulosa de sodio, la metilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, el alginato de sodio, la polivinilpirrolidona, la goma de tragacanto o la goma arábiga, los agentes dispersantes o humectantes, tales como los fosfátidos de origen natural, como podría ser el caso de la lecitina, los productos de la condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, tales como el estearato de polioxietileno, los productos de la condensación de un óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como el heptadecaetilenoxietanol, los productos de la condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tales como el monooleato de polioxietileno sorbitol, o los productos de la condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, tales como el monooleato de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, tales como el p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes o uno o más agentes edulcorantes, tales como la sacarosa o la sacarina.

En algunas formas de realización, los compuestos de la divulgación pueden liofilizarse para poder almacenarlo y reconstituirlo en un vehículo apropiado antes de usarlo. En este contexto, puede recurrirse a cualquier procedimiento de liofilización o de reconstitución apropiado. Aquellos versados en la técnica han de apreciar que una liofilización y una reconstitución pueden provocar una pérdida de actividad con un grado variable, y que puede ser necesario modificar la dosis aplicada para compensar este fenómeno.

Pueden usarse polvos o gránulos dispersables que comprenden los compuestos activos en combinación con uno o más agentes dispersantes, agentes humectantes, agente de suspensión o conservantes apropiados para elaborar suspensiones acuosas mediante la adición de agua. Los ejemplos de los agentes dispersantes, los agentes humectantes y los agentes de suspensión que resultan útiles en este contexto abarcan los que se detallaron con anterioridad. También puede haber excipientes adicionales presentes, como puede ser el caso de los edulcorantes, los aromatizantes o los colorantes.

En una forma de realización, en la invención se provee el uso de una composición sobre la cual se ha aplicado un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos son útiles para prolongar la liberación hasta que el agente activo alcanza el tracto intestinal, y generalmente el intestino delgado. Merced a los recubrimientos entéricos, puede mejorarse la administración en el intestino delgado, con lo cual puede mejorarse la absorción del ingrediente activo y

pueden disminuirse los efectos secundarios en el estómago. Se describen ejemplos de productos con recubrimientos entéricos en la Publicación Internacional N° WO 2007/089670 publicada el 9 de agosto de 2007.

En algunas formas de realización, el material de recubrimiento se selecciona de manera tal que el agente con actividad terapéutica sea liberado cuando la forma de dosificación alcance el intestino delgado o una región en la cual el pH sea superior a 4,5. El recubrimiento puede estar compuesto por un material sensible al pH, que permanece intacto en el ambiente con un pH más bajo del estómago pero que se desintegra o se disuelve en presencia del pH que suele hallarse en el intestino delgado del paciente. A modo de ejemplo, el material del recubrimiento entérico puede comenzar a disolverse en una solución acuosa con un pH de entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 5,5 o entre aproximadamente 5,5 y 6,5. Por ejemplo, los materiales sensibles al pH no se disuelven de manera significativa hasta que la forma de dosificación ha abandonado el estómago. El pH del intestino delgado se incrementa gradualmente, y tiene un valor de entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 6,5 en el bulbo duodenal y de aproximadamente 7,2 en la porción distal. Con el fin de obtener una disolución predecible en el transcurso del tránsito en el intestino grueso, es decir, durante un período de aproximadamente 3 horas (por ejemplo, 2-3 horas), y posibilitar una liberación reproducible, el recubrimiento debería empezar a disolverse en presencia de un pH en un rango determinado en el intestino delgado. Por lo tanto, la cantidad del recubrimiento entérico polimérico debería ser suficiente para provocar una disolución sustancial durante un período de tránsito en el intestino delgado de aproximadamente 3 horas, por ejemplo, entre la porción proximal y la porción media del intestino.

Los recubrimientos entéricos han sido utilizados durante varios años para detener la liberación de las drogas desde las formas de dosificación que son ingeridas por vía oral. En función de la naturaleza de una composición y/o de su grosor, los recubrimientos entéricos pueden ser resistentes a los ácidos estomacales durante el período de tiempo necesario, después de lo cual pueden empezar a desintegrarse y pueden posibilitar la liberación del fármaco en la porción inferior estómago o en la porción superior del intestino delgado. Se describen ejemplos de algunos recubrimientos entéricos en la Patente de los EEUU N° 5225202. Según se describe en la Patente de los EEUU N° 5225202, algunos ejemplos de recubrimientos que han sido empleados con anterioridad abarcan la cera de abeja combinada con monoestearato de glicerilo, la cera de abeja combinada con goma laca y celulosa, el alcohol cetílico combinado con masilla y goma laca, la goma laca combinada con ácido esteárico (Patente de los EEUU N° 2809918), el acetato de polivinilo combinado con etilcelulosa (Patente de los EEUU N° 3835221), los copolímeros neutros de ésteres de ácido polimetacrílico (Eudragit L30D; F. W. Goodhart et al., Pharm. Tech., pp. 64-71, Abril de 1984), los copolímeros de ácido metacrílico y ésteres metílicos de ácido metacrílico (Eudragit) y los copolímeros neutros de ésteres de ácido polimetacrílico que contienen estearatos metálicos (Mehta et al., Patentes de los EEUU N° 4728512 y 4794001). Estos recubrimientos comprenden mezclas de grasas y ácidos grasos, derivados de goma laca, goma laca y ftalatos ácidos de celulosa, que por ejemplo, contienen grupos carboxilo libres. En la página 1590 de la publicación de Remington y en la Patente de los EEUU N° 4432966 (de Zeitova et al.) pueden hallarse descripciones de composiciones que pueden resultar apropiadas como recubrimientos entéricos. El incremento en la adsorción en el intestino delgado que puede producirse debido a la presencia de los recubrimientos entéricos en las composiciones que comprenden los productos a base de cisteamina puede dar lugar a una eficacia superior.

En general, un recubrimiento entérico comprende un material polimérico que impide la liberación del producto en el ambiente con un pH más bajo del estómago pero que se ioniza a un pH ligeramente más alto, típicamente a un pH de 4 o 5, por lo cual se disuelve en una medida suficiente en el intestino delgado, de manera tal de liberar gradualmente el agente activo. Por consiguiente, los materiales que resultan más eficaces como recubrimientos entéricos abarcan los poliácidos que tienen un pKa en el rango de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5. Los materiales que pueden usarse en los recubrimientos entéricos abarcan, sin limitaciones, la gelatina polimerizada, la goma laca, los copolímeros de ácido metacrílico del tipo del CNF, el ftalato de butirato de celulosa, el hidrógeno ftalato de celulosa, el ftalato de propionato de celulosa, el ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), el ftalato de acetato de celulosa (CAP), el trimelitato de acetato de celulosa (CAT), el ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, el acetato de hidroxipropil metilcelulosa, el succinato de dioxipropil metilcelulosa, la carboximetil etilcelulosa (CMEC), el acetato de succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS) y los polímeros y los copolímeros a base de ácido acrílico, los cuales típicamente se forman combinando acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS). En una forma de realización, una composición que comprende un producto se administra en un vehículo que es apropiado para una aplicación oral, en una forma que puede seleccionarse, sin limitaciones, entre una tableta y una cápsula. Para elaborar una tableta, primero se aplica un recubrimiento entérico sobre un producto. Un método para elaborar tabletas de acuerdo con la presente invención está basado en la compresión directa de un polvo que contiene un producto sobre el cual se ha aplicado un recubrimiento entérico, opcionalmente en combinación con un diluyente, un aglutinante, un lubricante, un disgregante, un colorante, un estabilizador o un agente similar. Como alternativa a la compresión directa, las tabletas pueden prepararse por medio de un proceso de granulación húmeda o seca. Las tabletas también pueden ser moldeadas en lugar de comprimidas, para lo cual puede emplearse un material húmedo que contiene un lubricante soluble en agua apropiado.

En una forma de realización adicional, el producto se formula como una cápsula. En una forma de realización, la cápsula comprende el producto y luego la cápsula se recubre entéricamente. Las formulaciones para usar en las

cápsulas se preparan usando técnicas conocidas en la técnica.

Mediante la elaboración de formas de liberación demorada, controlada o sostenida/extendida, pueden obtenerse composiciones farmacéuticas que presentan las características farmacocinéticas deseadas: esto ha de resultar conocido para aquellos versados en la técnica y puede ser implementado de acuerdo con una variedad de métodos.

5 A modo de ejemplo, para poner en práctica una administración oral controlada, puede recurrirse a una liberación basada en una disolución controlada (por ejemplo, una disolución controlada a partir de una cápsula o a partir de una matriz), a una liberación basada en una difusión controlada (mediante el uso de un dispositivo de depósito o un dispositivo basado en una matriz) o al uso de una resina de intercambio iónico, de un sistema de liberación osmótica controlada o de un sistema de retención gástrica. La liberación por medio de una disolución controlada puede
10 basarse, por ejemplo, en la disminución de la velocidad de disolución de una droga en el tracto gastrointestinal, para lo cual puede incorporarse una droga en un polímero soluble o puede emplearse una droga en forma de partículas o de gránulos que ha sido recubierta con materiales poliméricos con un espesor variable. La liberación por medio de una difusión controlada puede basarse, por ejemplo, en el control de la difusión a través de una membrana polimérica o una matriz polimérica. La liberación osmótica controlada puede basarse, por ejemplo, en el control del
15 flujo saliente de un solvente que comprende el fármaco deseada través de una membrana semipermeable que comprende orificios que han sido perforados con un rayo láser. Las diferencias en la presión osmótica e hidrostáticas a ambos lados de la membrana regulan el transporte de los fluidos. Una retención gástrica prolongada puede ser el resultado, por ejemplo, de la modificación de la densidad de las formulaciones, de la bioadhesión a la mucosa del estómago o del incremento del período durante el cual tiene lugar la retención en el estómago. Pueden hallarse más
20 detalles en Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, editado por Wise, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, NY (2000), que se incorpora en la presente a modo de referencia en su totalidad, por ejemplo, en el capítulo 22 ("An Overview of Controlled Release Systems").

La concentración del producto en las formulaciones puede variar ampliamente, por ejemplo, entre menos de aproximadamente 0,5%, usualmente aproximadamente 1% o un valor superior a éste, y a lo sumo aproximadamente
25 15% o 20% en peso, y ha de ser seleccionada principalmente sobre la base del volumen del fluido, las características del proceso de fabricación, la viscosidad o la vía a través de la cual ha de realizarse la administración, entre otros parámetros. Los métodos que se emplean en la actualidad para preparar composiciones apropiadas en este contexto han de resultar conocidos o evidentes para aquellos versados en la técnica y se describen con mayor detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science, 15ª edición, Mack Publishing
30 Company, Easton, PA (1980).

Las composiciones que pueden administrarse según se ha indicado pueden ser formuladas con potenciadores de la captación o de la absorción para incrementar su eficacia. Los potenciadores de este tipo abarcan, por ejemplo, el salicilato, el glicocolato/linoleato, el glicolato, la aprotinina, la bacitracina, el SDS y el caprato, entre otros. Véanse,
35 por ejemplo, las publicaciones de Fix (J. Pharm. Sci., 85: 1282-1285, 1996) y de Oliyai y Stella (Ann. Rev. Pharmacol Toxicol., 32: 521-544, 1993).

El producto con un recubrimiento entérico puede comprender diversos excipientes, lo cual es bien conocido en el área de la farmacia: la condición es que estos excipientes no tengan un efecto desestabilizador sobre cualquiera de los otros componentes en la composición. En este contexto, pueden combinarse excipientes como los aglutinantes, los agentes adhesivos, los diluyentes, los disgregantes, los lubricantes, los rellenos, los vehículos u otros
40 componentes similares con los productos a base de cisteamina. Las formas que pueden emplearse en el contexto de la presente invención para llevar a cabo una administración por vía oral abarcan las tabletas y las cápsulas. En el caso de las composiciones sólidas, tales como las tabletas o las cápsulas, típicamente es necesario emplear diluyentes para incrementar el volumen, de manera tal de alcanzar un tamaño práctico para la compresión. Los diluyentes apropiados abarcan el fosfato de dicalcio, el sulfato de calcio, la lactosa, la celulosa, el caolín, el manitol, el cloruro de sodio, el almidón seco y el azúcar en polvo. Los aglutinantes se emplean para conferirles cualidades
45 cohesivas a las formulaciones que han de administrarse por vía oral, y de este modo, puede asegurarse que una tableta permanezca intacta después de la compresión. Los materiales que pueden emplearse como aglutinantes abarcan, sin limitaciones, el almidón (lo cual abarca el almidón de maíz y el almidón pregelatinizado), la gelatina, los azúcares (tales como la sacarosa, la glucosa, la dextrosa o la lactosa), el polietilenglicol, las ceras y las gomas naturales o sintéticas, tales como el alginato de sodio de acacia, la polivinilpirrolidona, los polímeros a base de
50 celulosa (tales como la hidroxipropilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa o la hipromelosa, entre otras) y el Veegum. Pueden usarse lubricantes para facilitar la fabricación de las formas que han de administrarse por vía oral, y los ejemplos de los lubricantes apropiados en este contexto abarcan el estearato de magnesio, el estearato de calcio y el ácido esteárico, los cuales típicamente están presentes en una proporción no
55 superior a aproximadamente 1 por ciento en peso, con relación al peso de la tableta. Los desintegrantes son útiles para facilitar la desintegración o la "ruptura" de una forma que se administra por vía oral (por ejemplo, una tableta) después de la administración, y en general abarcan los almidones, las arcillas, las celulosas, las alginas, las gomas y los polímeros reticulados. Si se lo desea, la composición farmacéutica que se administra también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como los agentes humectantes, los agentes emulsionantes o los agentes útiles para amortiguar el pH, entre otras posibilidades, como podría ser el caso del
60 acetato de sodio, el monolaurato de sorbitán, el acetato de sodio de trietanolamina o el oleato de trietanolamina. Si se desea, también pueden agregarse aromatizantes, colorantes y/o agentes edulcorantes. Otros componentes que

pueden incorporarse en una formulación que ha de administrarse por vía oral de acuerdo con la presente invención abarcan, sin limitaciones, los conservantes, los agentes de suspensión y los agentes espesantes. Los ejemplos de los rellenos abarcan los materiales insolubles, tales como el dióxido de silicio, el óxido de titanio, la alúmina, el talco, el caolín, la celulosa en polvo o la celulosa microcristalina, entre otros, así como materiales solubles, tales como el manitol, la urea, la sacarosa, la lactosa, la dextrosa, el cloruro de sodio o el sorbitol, entre otros.

Una composición farmacéutica también puede comprender un agente estabilizador, tal como la hidroxipropilmetilcelulosa o la polivinilpirrolidona, según se describe en la Patente de los EEUU N° 4301146. Otros agentes estabilizadores abarcan, sin limitaciones, los polímeros a base de celulosa, tales como la hidroxipropil celulosa, la hidroxietil celulosa, la metil celulosa, la etil celulosa, el acetato de celulosa, el ftalato de acetato de celulosa, el trimelitato de acetato de celulosa, el ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, la celulosa microcristalina o la carboximetilcelulosa de sodio, así como los polímeros y los copolímeros de vinilo, tales como el acetato de polivinilo, el ftalato de polivinilo, los copolímeros de ácido crotonico y acetato de vinilo o los copolímeros de etileno y acetato de vinilo. El agente estabilizador está presente en una cantidad que resulta eficaz para proveer el efecto de estabilización deseado, lo cual generalmente implica que la proporción en peso entre el producto a base de cisteamina y el agente estabilizador es de al menos aproximadamente 1:500, y que más comúnmente es de aproximadamente 1:99.

La tableta, la cápsula o el otro sistema al que se recurre para llevar a cabo una administración por vía oral se prepara primero aplicando un recubrimiento entérico sobre un producto. Un método para elaborar tabletas de acuerdo con la presente invención está basado en la compresión directa de un polvo que contiene un producto a base de cisteamina sobre el cual se ha aplicado un recubrimiento entérico, opcionalmente en combinación con un diluyente, un aglutinante, un lubricante, un disgregante, un colorante, un estabilizador o un agente similar. Como alternativa a la compresión directa, las tabletas pueden prepararse por medio de un proceso de granulación húmeda o seca. Las tabletas también pueden ser moldeadas en lugar de comprimidas, para lo cual puede emplearse un material húmedo que contiene un lubricante soluble en agua apropiado.

En una forma de realización alternativa, el producto que comprende un recubrimiento entérico es granulado, y la forma granulada es comprimida para proveer una tableta o una cápsula. Los materiales que constituyen las cápsulas pueden ser duros o blandos, y las cápsulas, típicamente se encuentran selladas, como es el caso de las cápsulas de gelatina bandas. Las tabletas y las cápsulas que pueden administrarse por vía oral generalmente comprenden uno o más excipientes de uso habitual, tales como los que se describen en la presente.

Para la administración de la forma de dosificación, es decir, la tableta o cápsula que comprende el producto con recubrimiento entérico, se usa un peso total en el rango de aproximadamente 100 mg a 1000 mg. La forma de dosificación se administra por vía oral a un paciente que padece una afección para la que normalmente se indicaría el tratamiento con cisteamina.

Indicaciones, dosis y administración

La divulgación provee métodos para tratar un paciente (por ejemplo, un paciente humano) que padece una enfermedad para la que se ha indicado un tratamiento con cisteamina, que comprenden administrarle al paciente una cantidad eficaz para el uso terapéutico de un compuesto como los que se describen en la presente.

En algunos de los métodos, la enfermedad es la cistinosis. En algunos, la enfermedad es la cistinosis nefropática. En algunos métodos, la enfermedad es la enfermedad del hígado graso. En algunos, la enfermedad del hígado graso es la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD), la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso resultante de la hepatitis, la enfermedad del hígado graso resultante de la obesidad, la enfermedad del hígado graso resultante de la diabetes, la enfermedad del hígado graso resultante de la resistencia a la insulina, la enfermedad del hígado graso resultante de la hipertrigliceridemia, la abetalipoproteinemia, las enfermedades relacionadas con el almacenamiento del glucógeno, la enfermedad de Weber-Christian, la enfermedad de Wolmans, la enfermedad del hígado graso aguda durante el embarazo, la lipodistrofia u otra variante de la enfermedad del hígado graso. El término "enfermedad del hígado graso" puede abarcar o no la NASH. En algunas formas de realización de los métodos, la enfermedad es la fibrosis. En algunas formas de realización, la fibrosis es la aterosclerosis, el asma, la fibrosis cardíaca, la fibrosis asociada a los trasplantes de órganos, las cicatrices o los coloides hipertróficos, la fibrosis muscular, la fibrosis pancreática, la fibrosis en la médula ósea, la fibrosis hepática intersticial, la cirrosis en el hígado o en la vesícula biliar, la esclerodermia, la fibrosis pulmonar, la enfermedad difusa del parénquima pulmonar, la fibrosis intersticial idiopática, la neumonitis intersticial, la neumonía intersticial descamativa, la bronquiolitis respiratoria, la enfermedad pulmonar intersticial, la neumonitis intersticial aguda, la neumonía intersticial no específica, la neumonía criptogénica organizada, la neumonía intersticial linfocítica, la fibrosis renal, la enfermedad renal crónica, la fibrosis quística o la enfermedad de Alport. En algunas formas de realización de los métodos, la enfermedad es una enfermedad trombótica. En algunas formas de realización, la enfermedad trombótica es la enfermedad de las células falciformes, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, la embolia cardíaca, los estados de hipercoagulabilidad, la trombofilia, la enfermedad de Leiden asociada al factor V, las deficiencias de la antitrombina III, las deficiencias de la proteína C, las deficiencias de la proteína S, las enfermedades que se producen como resultado de una mutación en el gen que codifica la protrombina (G20210A), la hiperhomocisteinemia, el síndrome de los anticuerpos antifosfolípidos (APS), el síndrome de la

trombosis con anticuerpos anticardiolipina (ALCA) o el síndrome de los anticoagulantes en el lupus (LA). En algunas formas de realización de los métodos, la enfermedad es un trastorno relacionado con MECP-2, tal como el síndrome de Rett, el autismo, el trastorno generalizado en el desarrollo, el retraso mental no sindrómico, la encefalopatía neonatal idiopática o la parálisis cerebral idiopática. En algunas formas de realización de los métodos, la enfermedad es una enfermedad hereditaria en las mitocondrias, tal como la ataxia de Friedreich, la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, la encefalopatía mitocondrial, la acidosis láctica, el síndrome similar a los accidentes cerebrovasculares (MELAS), el síndrome de Kearn-Sayre o la encefalopatía subaguda necrotizante (el síndrome de Leigh). En algunas formas de realización de los métodos, la enfermedad es una enfermedad o un trastorno neurológico, tal como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la atrofia en los músculos de la médula espinal asociada a la enfermedad de Alzheimer, las concusiones, los derrames cerebrales o las lesiones traumáticas en el cerebro (CTE). En algunas formas de realización de los métodos, la enfermedad es la inflamación. En algunas formas de realización de los métodos, la enfermedad es el cáncer, por ejemplo, el cáncer de mama, el melanoma, el cáncer de próstata, el cáncer de páncreas, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de pulmón, el carcinoma en las células no pequeñas de los pulmones, el cáncer renal, el cáncer colorrectal, el cáncer de colon, el cáncer de ovario, el cáncer de hígado o el cáncer gástrico.

Tal como se lo emplea en la presente, el término "fibrosis renal o enfermedad renal crónica" hace referencia a un trastorno progresivo en un riñón que se caracteriza por la presencia de uno o más depósitos excesivos de la matriz extracelular (ECM) y que da como resultado una esclerosis en los glomérulos y un fibrosis en los túbulos y el intersticio del riñón. Los depósitos excesivos de tejido fibroso reemplazan los tejidos sanos del riñón, con lo cual se daña su estructura y se altera su función. Los ejemplos de las enfermedades del tipo de la fibrosis renal o la enfermedad renal crónica abarcan, sin limitaciones la insuficiencia renal crónica (CRI), la enfermedad renal crónica en las etapas III, IV o V, la nefropatía, la glomerulosclerosis, la glomerulonefritis, la diabetes, la enfermedad renal fibroquística, el cáncer de riñón fibrótico y la fibrosis intersticial renal.

El compuesto se administra en una cantidad eficaz para el uso terapéutico. La cantidad del compuesto que ha de administrarse depende de la edad, el peso y el estado general del paciente, de la gravedad de la afección que se desea a tratar y del juicio del médico a cargo. Aquellos versados en la técnica han de poder terminar qué cantidad constituye una cantidad eficaz para el uso terapéutico mediante el uso de abordajes convencionales. En algunas formas de realización, la dosis se administra una o dos veces por día. En algunas formas de realización, la dosis se administra varias veces al día. En algunas formas de realización, una dosis eficaz de un compuesto de la invención se encuentra en el rango entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg por kg (mg/kg) de peso corporal por día. Por otra parte, la dosis eficaz puede ser de aproximadamente 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg o 200 mg/kg, puede incrementarse en intervalos de 25 mg/kg hasta alcanzar 1000 mg/kg o puede hallarse entre cualquier par de valores seleccionados entre los que se han enumerado. En algunas formas de realización, la administración se lleva a cabo por vía oral. En algunas formas de realización, la administración se lleva a cabo por vía transdérmica.

El compuesto se administra en una cantidad eficaz para el uso terapéutico, típicamente mediante el uso de una composición que es una forma de dosificación individual. Según se ha indicado, la cantidad del compuesto que ha de administrarse depende de la edad, el peso y el estado general del paciente, de la gravedad de la afección que se desea a tratar y del juicio del médico a cargo. Las cantidades que constituyen cantidades eficaces para el uso terapéutico han de resultar conocidas para aquellos versados en la técnica y/o han de poder hallarse en los textos de referencia y la bibliografía pertinentes. En un aspecto, la dosis se administra una vez por día o varias veces por día. El producto puede ser administrado una, dos o tres o cuatro veces por día. En algunas formas de realización, una dosis eficaz de un producto puede encontrarse en el rango de entre 0,01 mg y 1000 mg por kg (mg/kg) de peso corporal por día. Por otro lado, la dosis eficaz puede ser de 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 75 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg, 200 mg/kg, 225 mg/kg, 250 mg/kg, 275 mg/kg, 300 mg/kg, 325 mg/kg, 350 mg/kg, 375 mg/kg, 400 mg/kg, 425 mg/kg, 450 mg/kg, 475 mg/kg, 500 mg/kg, 525 mg/kg, 550 mg/kg, 575 mg/kg, 600 mg/kg, 625 mg/kg, 650 mg/kg, 675 mg/kg, 700 mg/kg, 725 mg/kg, 750 mg/kg, 775 mg/kg, 800 mg/kg, 825 mg/kg, 850 mg/kg, 875 mg/kg, 900 mg/kg, 925 mg/kg, 950 mg/kg, 975 mg/kg o 1000 mg/kg, o puede hallarse entre cualquier par de valores seleccionados entre los que se han enumerado. En algunas formas de realización, una dosis como las que se describieron con anterioridad puede ser la dosis diaria total o puede ser una dosis que administra una, dos o tres veces por día. En algunas formas de realización, el producto se administra en una dosis diaria total de entre aproximadamente 0,25 g/m² y aproximadamente 4,0 g/m² de superficie corporal, por ejemplo, en una dosis diaria total de al menos aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 o 2 g/m² o de a lo sumo aproximadamente 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,2, 2,5, 2,7, 3,0 o 3,5 g/m², o bien se administra en una dosis diaria total que se halla entre cualquier par de valores seleccionados entre los que se han enumerado. En algunas formas de realización, el producto puede ser administrado en una dosis diaria total de aproximadamente 0,5-2,0 g/m² de superficie corporal, de 1-1,5 g/m² de superficie corporal, de aproximadamente 0,5-1 g/m² de superficie corporal, de aproximadamente 0,7-0,8 g/m² de superficie corporal, de aproximadamente 1,35 g/m² de superficie corporal, de entre aproximadamente 1,3 y aproximadamente 1,95 gramos/m²/día, de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5 gramos/m²/día o de

entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,0 gramos/m²/día, preferiblemente con una frecuencia de menos de cuatro veces por día, por ejemplo, tres, dos o una vez por día. Las sales o los ésteres de los ingredientes activos que se describen en la presente pueden presentar pesos moleculares diferentes en función de la naturaleza y el peso de la unidad con la que se los constituye. En el contexto de la administración de una forma de dosificación, por ejemplo, una tableta, una cápsula u otra forma de dosificación oral que comprende un producto con un recubrimiento entérico, suele usarse un peso total en el rango de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 1000 mg. En determinadas formas de realización, la cantidad del ingrediente activo en una tableta o en una cápsula es de aproximadamente 15, 20, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 400 o 500 mg. La administración puede continuar durante al menos 3 meses, 6 meses, 9 meses, 1 año, 2 años o más.

Las composiciones de la invención pueden usarse en combinación con otros fármacos y otras terapias para tratar cada una de las indicaciones que se mencionan en la presente. Las combinaciones con otras drogas o con otras terapias que forman parte de los protocolos convencionales para tratar cada indicación han de quedar incluidas específicamente dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos y los otros fármacos o las otras terapias pueden administrarse en una combinación de manera simultánea, mediante el uso en una sola composición o a través de composiciones separadas. Como alternativa, la administración puede tener lugar de manera consecutiva. En algunas formas de realización, al paciente se le administra de manera preliminar un compuesto de la invención antes de administrarle otro fármaco u otra terapia.

La eficacia de un método o una composición como los que se describen en la presente puede evaluarse, por ejemplo, determinando la concentración de la cistina en los leucocitos de sujetos que padecen cistinosis. Otros medios para evaluar la eficacia de los métodos de la invención abarcan la determinación del alivio de los síntomas asociados a la enfermedad del hígado graso, lo que puede abarcar, sin limitaciones, la fibrosis hepática, el contenido de grasa en el hígado, la incidencia de la cirrosis o su progreso, la incidencia de los carcinomas hepatocelulares, los incrementos en el nivel de la aminotransferasa en el hígado, los incrementos en el nivel de la alanina aminotransferasa (ALT), los incrementos en el nivel de la aspartato aminotransferasa (AST) y los incrementos en el nivel de la ferritina en el suero. El médico a cargo ha de poder cambiar la dosis o modificar la terapia, por ejemplo, en función de la gravedad de la enfermedad del hígado graso y/o la concentración de la cistina. A modo de ejemplo, el tratamiento de la enfermedad del hígado graso puede dar como resultado una disminución de entre aproximadamente 10% y aproximadamente 40% en el nivel de la transaminasa hepática, en comparación con el nivel que podría haberse observado antes del tratamiento. En una forma de realización relacionada, el tratamiento da como resultado una disminución en el nivel de la alanina aminotransferasa en el paciente tratado que puede ser apropiada para alcanzar un nivel aproximadamente 30%, 20% o 10% superior al nivel normal de la ALT, o incluso para alcanzar un nivel normal para la ALT (≥ 40 IU/l). En otra forma de realización, un tratamiento con un producto a base de cisteamina da como resultado una disminución en el nivel de la aspartato aminotransferasa en el paciente tratado que puede ser apropiada para alcanzar un nivel aproximadamente 30%, 20% o 10% superior al nivel normal de la AST, o incluso para alcanzar un nivel normal para la AST.

Los métodos de la divulgación también pueden abarcar el uso de un compuesto como los que se describen en la presente en la preparación de un medicamento útil para tratar una enfermedad para la que se ha indicado un tratamiento con cisteamina, y el uso de un compuesto como los que se describen en la presente en la preparación de un medicamento que puede ser administrado en combinación con otro agente en el contexto del tratamiento de una enfermedad para la que se ha indicado un tratamiento con cisteamina. Por otra parte, se proveen conjuntos de elementos que comprenden un compuesto como los que se describen en la presente y que pueden resultar útiles para tratar una enfermedad para la que se ha indicado un tratamiento con cisteamina, opcionalmente en combinación con otro agente útil para el tratamiento, junto las instrucciones para usar el conjunto de elementos en el tratamiento de una enfermedad para la que se ha indicado un tratamiento con cisteamina.

45 Modelos en animales

Los compuestos divulgados aquí pueden ser evaluados en modelos en animales de las enfermedades que se contemplan en la presente, los cuales han de resultar conocidos en la técnica.

A modo de ejemplo, hay diversos modelos en ratones de la esteatosis o la esteatohepatitis, que abarcan variantes con alteraciones genéticas que dan como resultado una deficiencia en la leptina (ob/ob), una resistencia a la leptina (db/db) o una deficiencia en la ingesta de metionina o de colina desde la dieta (MCD). Pueden ponerse en práctica estudios para comparar ratas macho o hembra de diversas cepas (Wistar, Sprague-Dawley, Long-Evans) con una cepa de ratón útil como modelo de la NASH (C57BL/6). Más recientemente, mediante el uso de dietas ricas en nutrientes, ha sido posible desarrollar un modelo de la enfermedad del hígado graso no alcohólica en animales que resulta similar desde el punto de vista fisiológico a la que se observa en los seres humanos. Las afecciones asociadas más frecuentemente a la NAFLD abarcan la obesidad, la diabetes del tipo II y la dislipidemia. Estas afecciones pueden ser inducidas alimentando los ratones o las ratas con una dieta con un contenido alto de grasa o de sacarosa. En las ratas que son alimentadas con una dieta que comprende más de 70% de grasa durante 3 semanas, se desarrolla una esteatosis panlobular y una inflamación irregular y se incrementa el estrés oxidativo y la concentración de la insulina en el plasma, una indicación de la resistencia a la insulina. En los ratones, la NASH puede ser inducida mediante la administración de una cantidad excesiva de alimentos por vía intragástrica. A modo

de ejemplo, se han alimentado ratones con un exceso de hasta 85% del consumo convencional durante 9 semanas. Como consecuencia, los ratones se tornaron obesos, con un incremento de 71% en su peso corporal final, y bajo estas condiciones se observó un incremento en la cantidad de tejido adiposo blanco, una hiperglucemia, una hiperinsulinemia, una hiperleptinemia y el desarrollo de intolerancia a la glucosa y de resistencia a la insulina. En 46% de estos ratones, se determinó un incremento en el nivel de la ALT (121 ± 27 U/l en comparación con 13 ± 1 U/l) y se observaron características citológicas propias de la NASH. El tamaño del hígado de estos ratones fue aproximadamente el doble del esperado, su color fue beige y se observaron evidencias microscópicas de la presencia de gotas lipídicas, vacuolas citoplasmáticas y porciones inflamadas.

Los modelos de la NASH en ratones pueden generarse mediante el uso de dietas específicas (a través de una deficiencia en la metionina y en la colina, MCD) o mediante la administración de una cantidad excesiva de alimentos por vía intragástrica. En estos ratones se desarrollan características serológicas e histológicas propias de la NASH. Los ratones que padecen la NASH pueden resultar útiles para evaluar y cuantificar los efectos de los compuestos que se divulgan en la presente sobre las enfermedades o los trastornos relacionados con la NASH.

Los modelos de la fibrosis renal en animales son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la publicación de Eddy et al., "Investigating mechanisms of chronic kidney disease in mouse models", *Pediatr. Nephrol.*, 22 de Junio de 2011.

Los modelos de la enfermedad de Huntington y de la enfermedad de Parkinson en animales se describen en la técnica y resultan útiles para determinar el efecto de los compuestos que se describen en la presente sobre los sujetos que padecen cualquiera de estas enfermedades. Véase, por ejemplo, Karpuj et al., Karpuj et al., "Evidence for a role for transglutaminase in Huntington's disease and the potential therapeutic implications", *Neurochem. Int.*, Enero de 2002, 40 (1): 31-6; y Bove et al., "Neurotoxin-based models of Parkinson's disease", *Neuroscience*, 10 de Noviembre de 2011.

Modelos animales adicionales para otras indicaciones están disponibles en la técnica y son útiles para medir la eficacia de los compuestos descritos aquí en dichos trastornos.

Si bien la divulgación se ha descrito junto con realizaciones específicas de la misma, la descripción anterior, así como los ejemplos que siguen, están destinados a ilustrar el alcance de la divulgación. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica.

EJEMPLOS

Métodos Generales

Ensayo de reactividad a la cistina

La reactividad a la cistina se evaluó incubando compuesto de ensayo 3 mM con BODIPY® FL L-Cistina 100 nM (Life Tech.) a 30°C, pH 7,4 en tampón de fosfato. El aumento de la tasa inicial de fluorescencia (excitación λ 485nm y emisión λ 535nm) se usó como una medida de la reactividad a la cistina y por lo tanto de la formación de cisteína. La reactividad del compuesto a la cistina se expresó como un porcentaje de la de cisteamina 3 mM.

Bajo condiciones de reposo, la fluorescencia inherente de BODIPY® FL L-Cistina era muy baja debido a que la proximidad espacial de las dos moléculas de BODIPY origina una detención. Bajo reacción química (ruptura de la ligadura S-S), la distancia espacial se incrementó, la detención se perdió y la fluorescencia medida aumentó. Se representó Tiempo (minutos) vs. Fluorescencia (unidades de fluorescencia relativa – RFU) y se realizó un análisis por regresión lineal para obtener un valor de la pendiente correspondiente a la velocidad de reacción en RFU/min y un valor de R².

Ensayo de Metabolismo ADO

La tasa de metabolismo ADO se determinó incubando compuesto de ensayo 15 mM con ADO recombinante humano 60 μ g/ml y una sonda fluorescente sensible al O₂ MitoXpress® 20 nM (Luxcel) a 37°C en amortiguador de ensayo/sal en una cámara de ensayo sellada. El incremento de la tasa inicial de fluorescencia (excitación λ 380nm y emisión λ 650nm) se usó para medir la actividad de agotamiento de oxígeno ADO-dependiente. La capacidad de ADO para metabolizar compuestos y consecuentemente consumir oxígeno se expresó con relación a la de cisteamina 15 mM.

Ensayo de eliminación de cistina

La capacidad de los compuestos de ensayo para eliminar la cistina de los fibroblastos humanos cistinóticos (Coriell) se determinó incubando compuestos con células durante 60 min a 37°C, aire 95% (v/v)/ CO₂ 5% (v/v) en Minimal Essential Media Eagle. Las muestras de células tratadas luego se cosecharon, y se homogeneizaron para asegurar la disrupción del plasma y la membrana lisosomal. La proteína se retiró por precipitación ácida y la cistina en el sobrenadante se midió utilizando LC-MS/MS y cromatografía HILIC. Se determinaron los niveles de proteína y los niveles de cistina se informaron como nM por mg/ml de proteína. Los niveles de cistina luego del tratamiento del compuesto de ensayo se expresaron como un porcentaje de los de las células de control no tratadas.

Ensayo de hepatocito de rata

- Se utilizaron hepatocitos de rata para modelar la eliminación hepática in vivo de los compuestos a causa de la enzima ADO. En resumen, se llevó a cabo un Ensayo de Estabilidad de Hepatocitos utilizando hepatocitos de rata criopreservados. El compuesto de ensayo se agregó a células (por ejemplo, 10^6 células) a una concentración de aproximadamente $3 \mu\text{M}$ ($50 \mu\text{L}$ de solución 10 mM). Se pueden usar también otras concentraciones. La presencia del compuesto se midió a tiempos variables (0, 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutos) mediante análisis LC-MS/MS y se midió la tasa de eliminación intrínseca (CL_{int}). Véase, por ejemplo, Lubberstedt et al., HepaRG human hepatic cell line utility as a surrogate for primary human hepatocytes in drug metabolism assessment in vitro, J Pharmacol Toxicol Métodos 63:59-68, 2010; o Zanelli et al., Comparison of cryopreserved HepaRG cells with cryopreserved human hepatocytes for prediction of clearance for 26 drugs, Drug Metab Dispos 40:104-110, 2012.

Ensayos farmacocinéticos en roedores

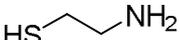
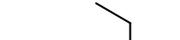
- Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de un compuesto de ensayo en una especie de roedor (ratón y/o rata) mediante la administración de un compuesto de ensayo en dosis de 2 y 10 mg de equivalentes de por kg por rutas intravenosa y de alimentación oral forzada a grupos de tres animales por cada ruta.
- Se tomaron muestras de sangre en diferentes momentos luego de la administración, se preparó plasma, y se sometió a análisis para determinar la droga madre utilizando un ensayo LC-MS-MS calificado. Se determinaron los parámetros farmacocinéticos a partir de los datos analíticos del plasma utilizando análisis no-compartimental.

Ejemplo 1 (referencia)

Actividad de Compuestos N-sustituídos

- Los compuestos se ensayaron a una concentración de $50 \mu\text{M}$ o $100 \mu\text{M}$ de acuerdo con los Métodos Generales descritos precedentemente.

Tabla 1

Compuesto	Cisteamina	1a	1b	1c
Estructura				
Reactividad a la cistina	6543	---	7933	11027
Metabolismo ADO	111%	4%	9%	2%
Eliminación de cistina	101% (106%)	85% (94%)	104% (104%)	98%
Hepatocitos de rata CL_{int} (ml/min/mg)	33,7	---	27,0	26,3
PK de rata–Vida media de Biodisponibilidad	0,5h 62%	---	0,3h 15%	0,3h 28%
PK de ratón –Vida media de Biodisponibilidad	2,4h 33%	---	---	---
() = eficacia de disulfuro				

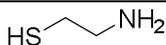
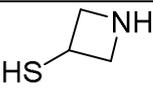
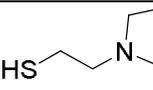
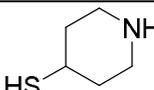
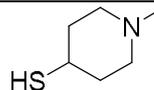
- Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos 1b y 1c demuestran una reactividad aumentada con la cistina en comparación con la cisteamina, junto con niveles similares de eliminación de cistina. El compuesto 1a demuestra niveles ligeramente disminuidos de eliminación en comparación con los niveles de eliminación de cistina de la cisteamina. Ventajosamente, los compuestos 1a, 1b, y 1c demuestran metabolismo significativamente reducido por ADO en comparación con la cisteamina.

Ejemplo 2

Actividad de Compuestos N-sustituidos cíclicos

Los compuestos se ensayaron a una concentración de 50 µM o 100 µM de acuerdo con los métodos descritos precedentemente. Los compuestos 2a, 2c y 2d están dentro del alcance de las reivindicaciones.

5 Tabla 2

Compuesto	Cisteamina	2a	2b	2c	2d
Estructura					
Reactividad a la cistina	6543	---	12392	---	7332
Metabolismo ADO	111%	7%	4%	2%	1%
Eliminación de cistina	101% (106%)	82%	99%	73%	79%
Hepatocitos de rata CL _{int} (ml/min/mg)	33,7	---	15,7	---	12,6
PK de rata-Vida media de Biodisponibilidad	0,5h 62%	---	---	---	2,3h 34%
PK de ratón -Vida media de Biodisponibilidad	2,4h 33%	---	0,4h 33%	7,1h 74%	3,9h 38%
() = eficacia de disulfuro					

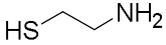
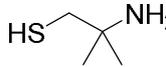
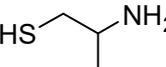
10 Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos 2b y 2d demuestran una reactividad aumentada con la cistina en comparación con la cisteamina. Los compuestos también demuestran niveles de eliminación de cistina similares (compuesto 2b) o ligeramente disminuidos (compuestos 2a, 2c, 2d) en comparación con los niveles de eliminación de cistina para la cisteamina. Ventajosamente, los compuestos 2a, 2b, 2c, y 2d demuestran metabolismo significativamente reducido por ADO en comparación con la cisteamina.

Ejemplo 3 (referencia)

Actividad de compuestos sustituidos con cadena de alquilo

15 Los compuestos se ensayaron a una concentración de 50 µM o 100 µM de acuerdo con los métodos descritos precedentemente.

Tabla 3

Compuesto	Cisteamina	3a	3b	3c	3d
Estructura					
Reactividad a la cistina	6543	2284	---	7733	---

Metabolismo ADO	111%	14%	---	9%	14%
Eliminación de cistina	101% (106%)	32%	97%	97%	55%
Hepatocitos de rata CL _{int} (ml/min/mg)	33,7	---	---	29,5	---
PK de rata–Vida media de Biodisponibilidad	0,5h 62%	---	---	0,8h 23%	---
PK de ratón –Vida media de Biodisponibilidad	2,4h 33%	---	---	---	---
() = eficacia de disulfuro					

5 Como se muestra en la Tabla 3, el compuesto 3c demuestra una reactividad aumentada con la cistina en comparación con la cisteamina. Los compuestos también demuestran niveles de eliminación de cistina similares (compuestos 3b, 3c) o ligeramente disminuidos (compuestos 3a, 3d) en comparación con los niveles de eliminación de cistina para la cisteamina. Ventajosamente, los compuestos 3a, 3c, y 3d demuestran metabolismo significativamente reducido por ADO en comparación con la cisteamina.

Ejemplo 4

Distancias Azufre-Nitrógeno y Actividad de los compuestos

10 Las distancias Azufre-Nitrógeno para cada uno de los compuestos en la Tabla 4 se calcularon utilizando cálculos de mecánica cuántica de acuerdo al siguiente procedimiento. En primer lugar, las estructuras químicas 2D se leyeron en Spartan '14 y se convirtieron automáticamente en modelos 3D. Cada estructura 3D luego se minimizó utilizando MMFF (Merck Molecular Force Field) (compuesto en forma neutra). Luego, para cada estructura MMFF minimizada (forma neutra), se realizaron cálculos de mecánica cuántica de la siguiente manera: Geometría de equilibrio; Funcional de la Densidad, B3LYP, 6-31G⁺; vacío; en forma neutra; sin electrones no apareados.

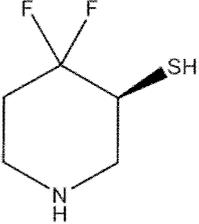
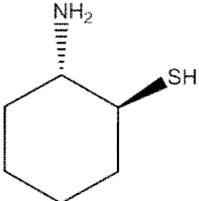
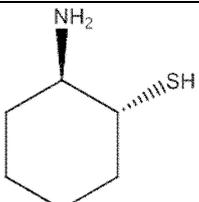
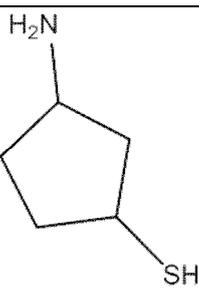
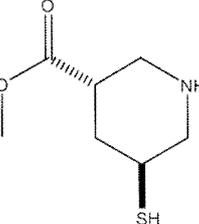
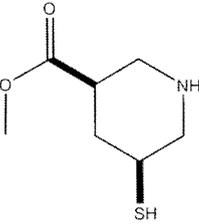
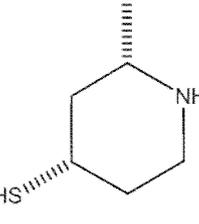
15 Los niveles de eliminación de cistina para los compuestos se expresan en la Tabla 4 como un porcentaje en relación con la eliminación de cistina obtenida mediante la cisteamina (c.f. cisteamina 100%) a una concentración similar.

20 Se utilizaron diagramas de dispersión Vortex® (generados por Dotmatics®) para representar gráficamente la relación entre la distancia azufre-nitrógeno y el grado de eliminación de cistina para los compuestos. Como se muestra en la Fig. 1, se observan altos niveles de eliminación de cistina para compuestos con una distancia azufre - nitrógeno de aproximadamente 3,6 a 4,7 Å, y en particular, aproximadamente 4,1 Å.

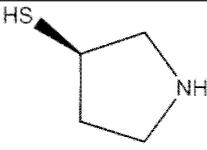
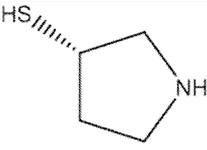
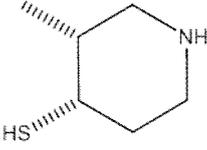
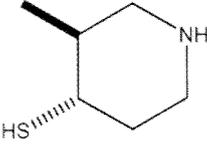
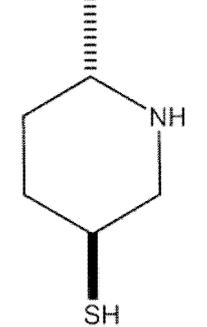
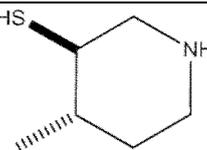
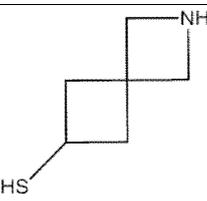
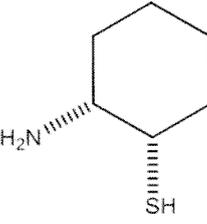
En la tabla 4, los compuestos 42693, 42692, 42618, 42615, 42614, 42610, 42609, 42460, 42458, 42457, 42391, 42341, 42211, 42210, 42209, 42151, 41446, 41188 and 17521 están dentro del alcance de las reivindicaciones. A menos que se indique (mediante el término "Abs"), la estereoquímica relativa se muestra en la Tabla 4.

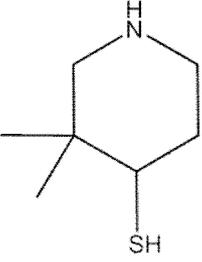
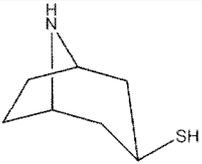
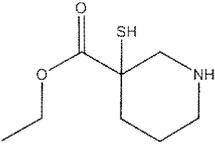
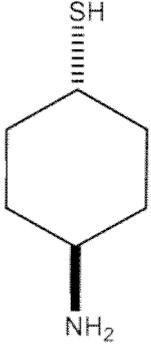
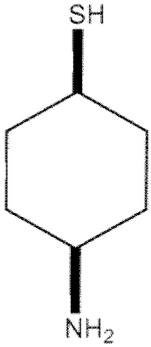
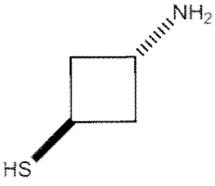
Tabla 4

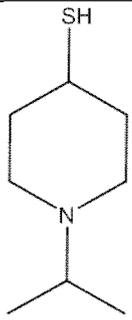
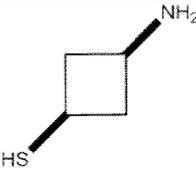
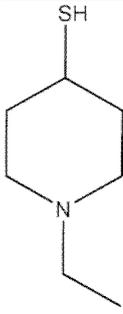
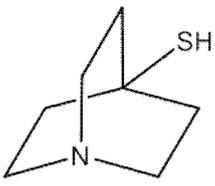
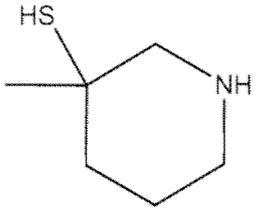
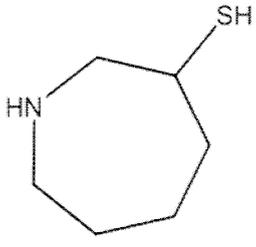
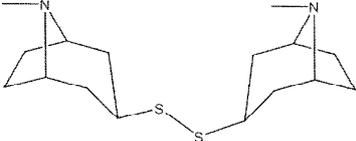
Compuesto	Comp. No.	Dist.S-N (Å)	Eliminación de cistina (%)	Ensayo de reactividad a la cistina (30°C) (%) Valor Medio	Ensayo de reactividad a la cistina (RT) (RFU) Valor Medio	Ensayo de Metabolismo ADO (%) Valor Medio

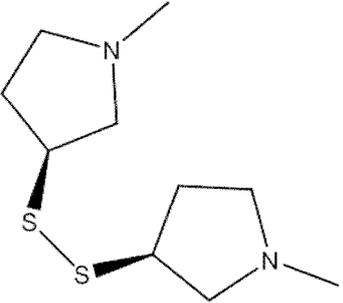
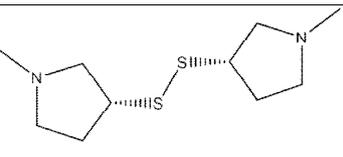
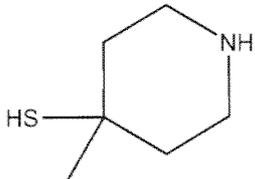
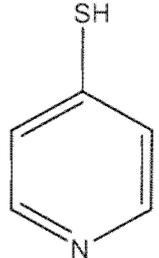
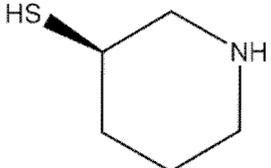
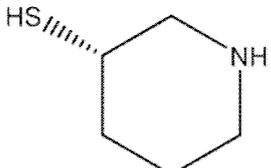
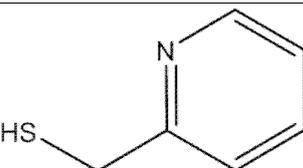
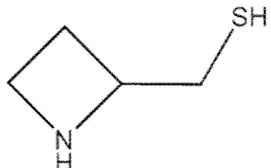
	42694	4,2	20	<50	---	---
	42693	3,1	110	>90	---	---
	42692	3,1	100	>90	---	---
	42691	5,3	---	50-90	---	---
	42690	4,1	---	---	---	---
	42689	4,1	---	---	---	---
	42618	4,7	49	---	---	---

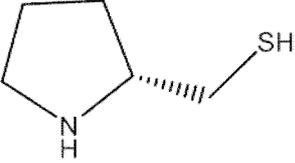
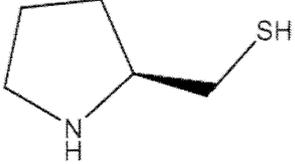
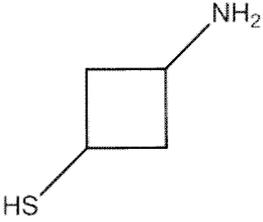
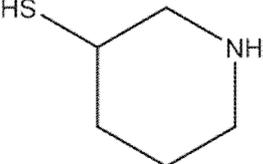
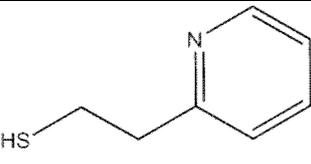
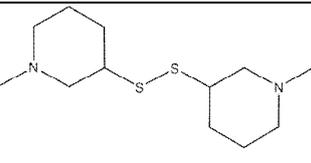
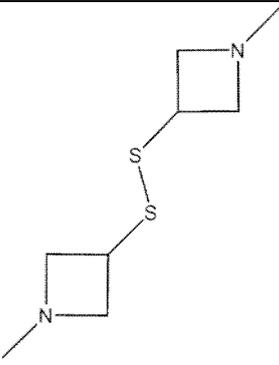
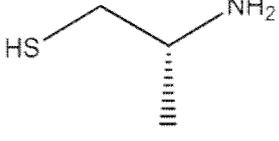
ES 2 770 113 T3

	42617	4	101	50-90	---	<25
	42616	4	79	50-90	---	<25
	42615	4,7	106	<50	---	<25
	42614	4,7	117	---	---	<25
	42613	4,1	109	>90	---	<25
	42612	4,2	98	---	---	---
	42611	5,9	55	>90	---	<25
	42610	3,1	91	>90	---	---

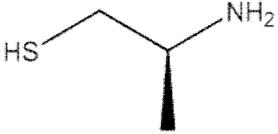
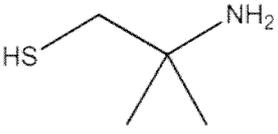
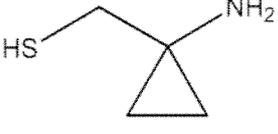
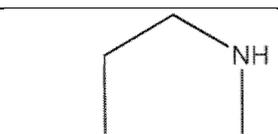
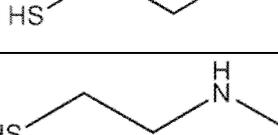
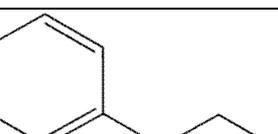
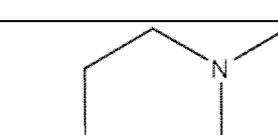
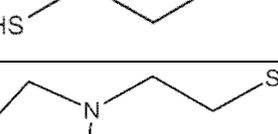
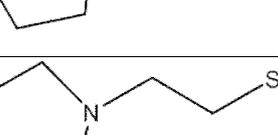
	42609	4,7	17	---	---	---
	42494	4,6	88	50-90	---	<25
	42493	4,1	74	50-90	---	<25
	42492	6,2	---	<50	---	---
	42491	5,1	---	<50	---	<25
	42460	4,7	111	50-90	---	<25

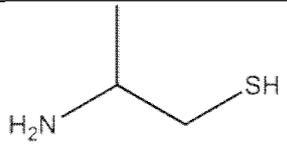
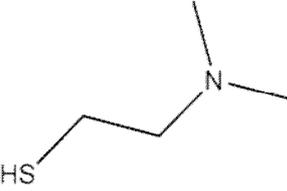
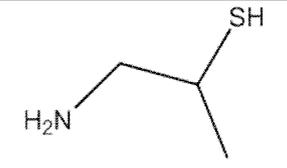
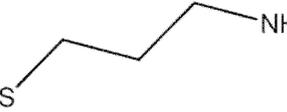
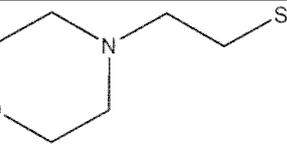
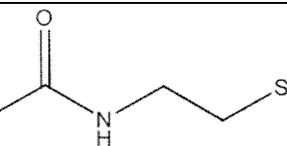
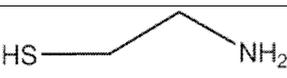
	42458	4,7	91	>90	---	---
	42457	3,8	108	50-90	---	<25
	42391	4,7	60	>90	---	---
	42389	4,5	36	50-90	---	<25
	42388	4,1	97	>90	---	<25
	42345	3,4	50	>90	---	<25
	42344	4,7	38	---	---	---

	42343	3,8	84	---	---	---
	42342	3,8	91	---	---	---
	42341	4,7	81	<50	---	<25
	42338	4,6	---	<50	---	---
	42248	4,1	103	>90	---	<25
	42247	4,1	96	>90	---	<25
	42213	3,7	0	>90	---	>75
	42212	3,3	---	<50	---	---

	42211	4,1	79	>90	---	<25
	42210	4,1	87	>90	---	<25
	42209	4,8	99	50-90	---	<25
	42208	4,1	102	>90	---	<25
	42153	4,6	---	---	---	---
	42152	4,1	126	---	---	---
	42151	3,8	133	---	---	---
	42099	4,1	79	---	---	25-75

ES 2 770 113 T3

	42098	4,1	70	---	---	<25
	42097	4,1	97	---	---	---
	41448	3,1	55	---	---	25-75
	41446	3,7	82	---	---	<25
	41188	4,7	87	50-90	---	<25
	18781	4,1	92	---	---	<25
	17522	6,9	6	---	<4000	<25
	17521	4,7	79	50-90	4000-9000	<25
	17518	4,1	99	---	>9000	<25
	17517	4,1	98	---	>9000	<25

	17515	4,1	97	---	4000-9000	<25
	17333	4,1	104	---	4000-9000	<25
	17330	3,2	---	---	4000-9000	25-75
	17329	5,2	36	---	<4000	<25
	17328	4,1	13	---	<4000	<25
	17287	4,1	---	---	<4000	<25
	1585	4,1	100	>90	4000-9000	>75
	18782	4,1	32	---	<4000	<25

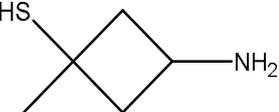
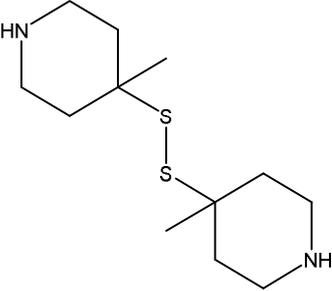
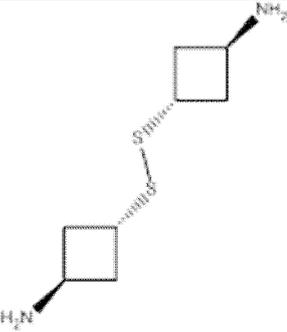
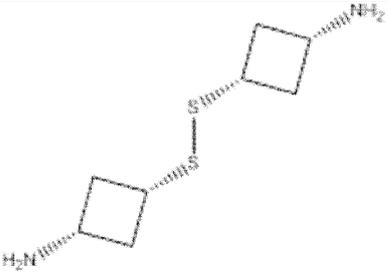
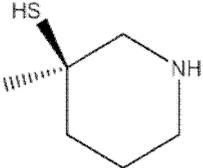
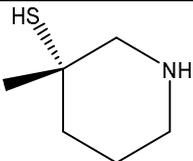
Ejemplo 5

Actividad de los compuestos

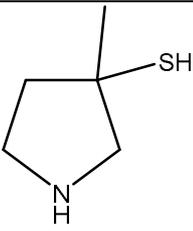
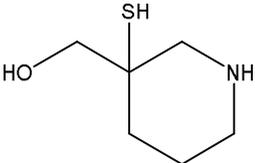
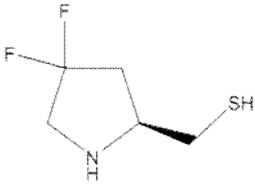
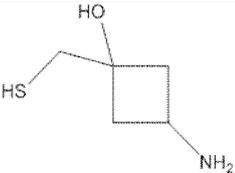
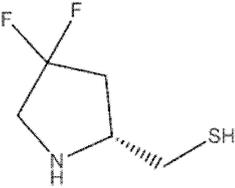
- 5 Los niveles de eliminación de cistina para cada uno de los compuestos en la Tabla 5 se expresan como un porcentaje en referencia a la eliminación de cistina obtenida mediante cisteamina (c.f. cisteamina 100%) a una concentración similar. Los compuestos 152071, 151272, 151271, 151270, 149609, 149608, 145584, 42460, 42457, 42341, 42210 y 41446 están dentro del alcance de las reivindicaciones.

A menos que se indique (mediante el término "Abs", la estereoquímica relativa se muestra en la Tabla 5.

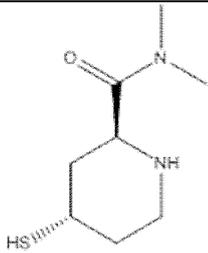
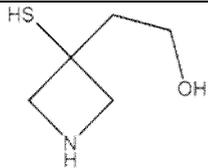
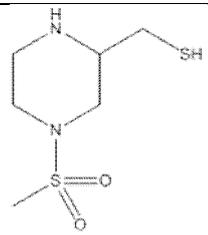
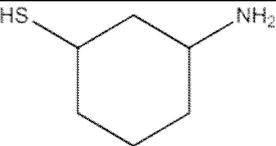
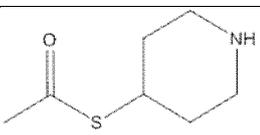
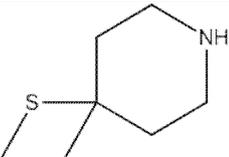
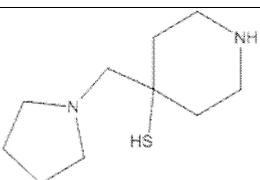
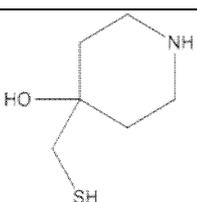
Tabla 5

Compuesto	Comp. No.	Eliminación de cistina (%) Valor Medio	Ensayo de reactividad a la cistina (30°C) (%) Valor Medio	Ensayo de Metabolismo ADO (%) Valor Medio
	152071	70	---	---
	151272	11	---	---
	151271	27	---	---
	151270	3	---	---
	151182	59	50-90	---
	151181	69	50-90	---

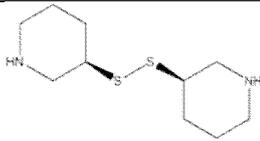
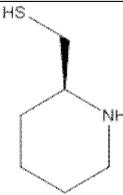
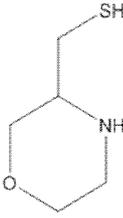
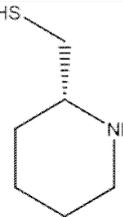
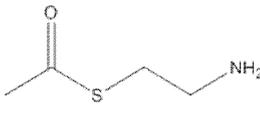
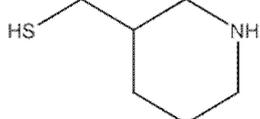
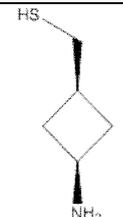
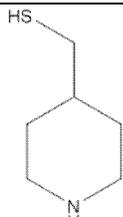
ES 2 770 113 T3

	150731	58	>90	---
	150730	14	>90	<25
	149611	27	>90	---
	149610	15	<50	<25
	149609	50	<50	<25
	149608	55	<50	<25
	149607	17	>90	---

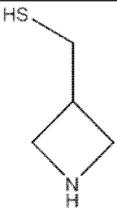
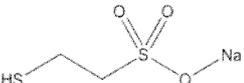
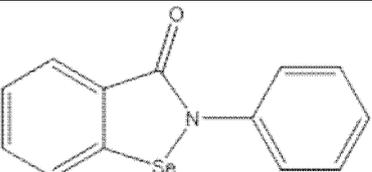
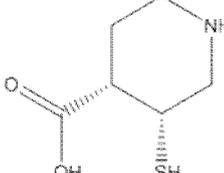
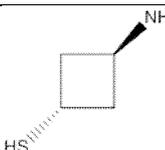
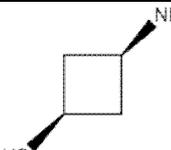
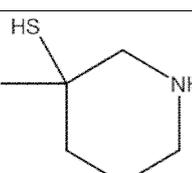
ES 2 770 113 T3

	145696	32	>90	<25
	145695	0	>90	<25
	145694	0	>90	<25
	145693	81	50-90	<25
	145692	75	---	---
	145691	0	---	---
	145611	9	<50	<25
	145610	11	<50	<25

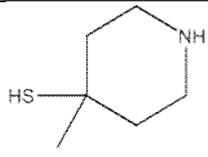
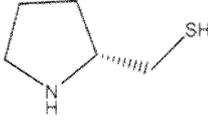
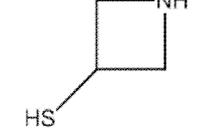
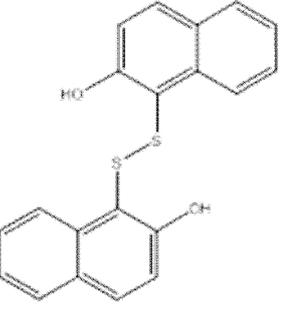
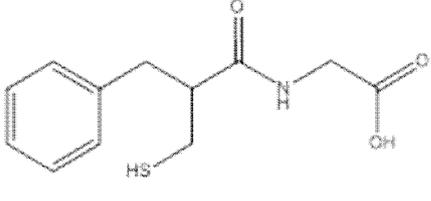
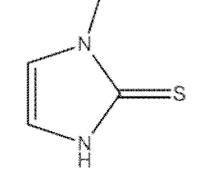
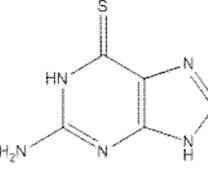
ES 2 770 113 T3

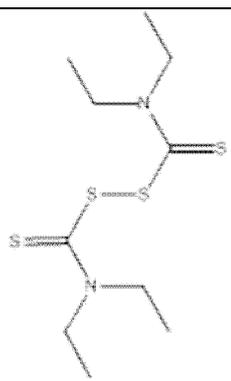
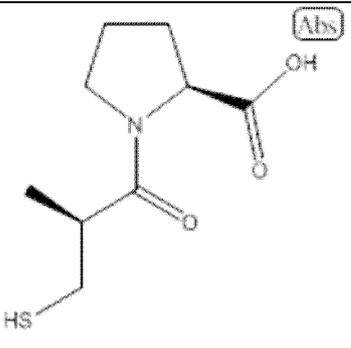
	145609	121	---	<25
	145592	156	>90	---
	145591	61	50-90	<25
	145590	104	>90	<25
	145589	70	50-90	<25
	145588	31	>90	<25
	145587	13	>90	<25
	145586	21	50-90	<25

ES 2 770 113 T3

	145585	11	>90	---
	145584	0	>90	<25
	145566	16	<50	<25
	145565	31	---	---
	145564	36	>90	25-75
	145232	16	<50	<25
	42460	78	50-90	---
	42457	77	50-90	---
	42388	63	>90	<25

ES 2 770 113 T3

	42341	83	<50	---
	42210	89	>90	---
	41446	82	>90	<25
	2415	14	---	---
	2403	19	<50	<25
	1176	10	<50	<25
	1141	0	<50	---

	981	25	<50	<25
	653	23	<50	<25

Ejemplo 6

Detección de sulfuro de dimetilo (DMS) en sangre entera de rata luego de la administración oral del compuesto

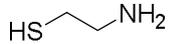
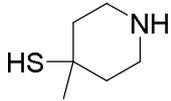
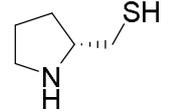
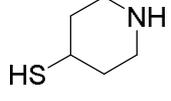
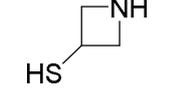
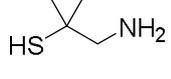
5 Se alojaron ratas Sprague Dawley (SD) macho (200-250g) en jaulas bajo un ciclo de luz y oscuridad de 12 horas con libre acceso a alimento y agua. La temperatura y la humedad se controlaron de acuerdo con las reglamentaciones de la Home Office del Reino Unido. Para la administración oral (po), los compuestos de ensayo se formularon en agua a una concentración de 30 mg/mL, para dar una dosis de 150 mg/kg cuando se administraron oralmente en un volumen de dosis de 5 mL/kg. Luego de administrar el compuesto o agua (vehículo) a las ratas (n=15 por compuesto), se tomaron muestras terminales de sangre (>5 mL) por punción cardíaca bajo CO₂ a intervalos de tiempo definidos luego de la dosificación oral (antes de la dosis, 0,25 horas, 0,5 horas, 1 hora y 2 horas). Las muestras de sangre se colocaron en tubos Eppendorf heparinizados y sellados sobre hielo húmedo y se almacenaron a 4°C antes de analizar los niveles de DMS mediante cromatografía en fase gaseosa (GC).

15 Por cada muestra de sangre de rata se agregó 1 mL a un vial GC-Headspace de 20 mL evacuado conteniendo un estándar interno de tetrahidrofurano (THF). Los viales Headspace se sellaron con una tapa indentada y un tapón (para evitar la vaporización de los compuestos volátiles de azufre hacia la atmósfera) y se mezclaron íntimamente en Vortex. Todas las muestras se procesaron utilizando cromatografía en fase gaseosa para medir los niveles de DMS. En resumen, los compuestos con contenido de azufre se liberaron térmicamente en la corriente del vehículo gaseoso y se inyectaron (1 µL) en la columna de cromatografía en fase gaseosa (30 m x 0,32 mm DB-624 1,8 µm). Bajo dichas condiciones, el tiempo de retención para sulfuro de dimetilo (DMS) y el estándar interno de THF fueron aproximadamente 1,83 minutos y 3,82 minutos respectivamente.

25 Para cada una de las muestras de sangre analizadas, se calculó la relación del área del pico de DMS con relación al área del pico de THF. Para la curva de calibración de DMS y las verificaciones de linealidad del ensayo, esta relación se representó contra la concentración de los estándares DMS de referencia (blanco, 60 nM, 180 nM, 360 nM, 600 nM, 1200 nM, 1800 nM y 3000 nM). Las concentraciones de DMS en cada una de las muestras de sangre se calcularon mediante la ecuación derivada de este gráfico por análisis de regresión lineal. Los resultados se muestran en la Tabla 6. Los compuestos 42341, 42210, 41188 y 41446 están dentro del alcance de las reivindicaciones. El límite inferior de detección fue de 60 nM y un valor <60 indica que no se detectó un pico de DMS en el cromatograma de la muestra. Ventajosamente, los compuestos ensayados produjeron niveles reducidos de DMS en comparación con la cisteamina, sugiriendo que estos compuestos han reducido los efectos colaterales desagradables (por ejemplo, halitosis) en comparación con la terapia de cisteamina.

30

Tabla 6

Compuesto	Comp. No.	Dosis (mg/kg)	Niveles Medios de DMS (nM) \pm STD				
			Pre-Dosis	Tiempo 0,25 hr	Tiempo 0,5 hr	Tiempo 1 hr	Tiempo 2 hr
	1585	150	<60	641 \pm 324	1097 \pm 418	1162 \pm 373	1437 \pm 334
	42341	150	<60	<60	<60	<60	<60
	42210	150	<60	<60	No data	<60	<60
	41188	150	<60	<60	No data	<60	<60
	41446	150	<60	<60	No data	<60	<60
	18782	150	<60	<60	No data	<60	<60

Ejemplo 7

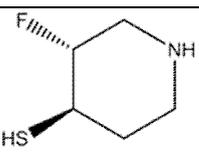
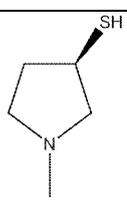
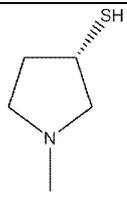
Ensayo de Excitotoxicidad Neuronal inducida por Glutamato

- 5 La capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la excitotoxicidad inducida por glutamato (neuroprotección) en células St-HdhQ^{111/111} se determinó incubando compuestos con células durante 60 min a 33°C, aire 95% (v:v) / CO₂ 5% (v:v) en medio Modified Eagle Media de Dulbecco. Luego se indujo la excitotoxicidad mediante la adición de L-glutamato 6 mM durante 24 horas. La viabilidad de las células se evaluó midiendo los niveles de AT un ensayo basado en luminoiscencia CélulaTitre Glo (Promega). La neuroprotección del compuesto (% de supervivencia celular) se expresó como un % del efecto registrado con cisteamina 100 μ M (caracterizado como supervivencia celular 100%). Ventajosamente, los compuestos ensayados dieron como resultado altos niveles de supervivencia celular (por ejemplo, al menos 50% de supervivencia celular cuando se expresaron como un % del efecto de la cisteamina 100 μ M), incluyendo niveles de supervivencia celular muy similares a los de la cisteamina (por ejemplo, al menos 80% de supervivencia celular cuando se expresaron como un % del efecto de la cisteamina 100 μ M), sugiriendo que estos compuestos tienen niveles de neuroprotección similares en comparación con la terapia de cisteamina.

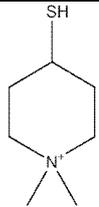
Tabla 7

Compuesto / Compuesto No.	Supervivencia Celular % de HdhQ ^{111/111} (Valor Medio \pm Desviación Estándar)	
	Concentración de Ensayo 100 μ M	Concentración de Ensayo 10 μ M
151182	85 \pm 11	1 \pm 5
151181	90 \pm 9	3 \pm 8
149611	102 \pm 13	35 \pm 13
149607	98 \pm 12	32 \pm 9
145695	74 \pm 10	8 \pm 10
145611	94 \pm 8	24 \pm 13

ES 2 770 113 T3

145610	87 ± 10	11 ± 8
145592	88 ± 8	17 ± 10
145590	90 ± 11	14 ± 7
145588	98 ± 5	9 ± 9
145587	97 ± 7	52 ± 9
145586	89 ± 9	9 ± 6
145585	100 ± 9	13 ± 10
 145158	86 ± 10	3 ± 7
 145154	93 ± 9	13 ± 13
 145153	95 ± 6	11 ± 11
42693	77 ± 9	80 ± 10
42692	71 ± 5	82 ± 4
42617	89 ± 7	7 ± 10
42616	56 ± 7	5 ± 7
42614	59 ± 12	2 ± 6
42610	77 ± 8	19 ± 6
42493	87 ± 10	6 ± 10
42460	95 ± 9	3 ± 5
42457	91 ± 6	6 ± 5
42388	91 ± 5	5 ± 6
42341	55 ± 21	1 ± 10
42248	81 ± 6	2 ± 7
42247	84 ± 13	5 ± 8
42211	84 ± 19	2 ± 9

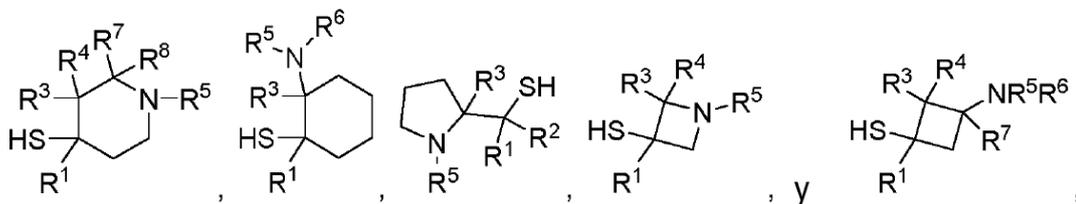
ES 2 770 113 T3

42210	105 ± 8	7 ± 6
41446	101 ± 11	6 ± 9
41188	105 ± 11	20 ± 6
1585	105 ± 13	20 ± 6
145694	15 ± 15	2 ± 10
 <p>145156</p>	16 ± 7	1 ± 6
42494	28 ± 17	0 ± 7

En la tabla 7, los compuestos 145158, 42693, 42692, 42614, 42610, 42460, 42457, 42341, 42211, 42210, 41446, 41188 y 145156 están dentro del alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para uso en un método de tratamiento de un paciente que padece una enfermedad para el que se indica el tratamiento con cisteamina, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de dicho compuesto, en donde dicho compuesto es un compuesto o un disulfuro del mismo seleccionado del grupo que consiste en:

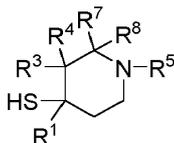


donde:

- R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o
- R¹ y R², tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;
- R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o
- R³ y R⁴, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o
- R⁵ y R⁶, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros;
- R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo; o
- R⁷ y R⁸, tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros; o
- R⁴ y R⁶, tomados junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, y en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en cistinosis, enfermedad del hígado graso, fibrosis, una enfermedad trombotica, una enfermedad o trastorno neurológico, inflamación y cáncer, un trastorno relacionado con MECP-2 seleccionado del grupo que consiste en síndrome de Rett, autismo, trastorno generalizado del desarrollo, retraso mental no sindrómico, encefalopatía neonatal idiopática y parálisis cerebral idiopática, y una enfermedad mitocondrial hereditaria seleccionada del grupo que consiste en la ataxia de Friedreich, la neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y síndrome similar a un accidente cerebrovascular (MELAS), síndrome de Kearns-Sayre y encefalopatía necrotizante subaguda (síndrome de Leigh).
2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo.
3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y metilo.
4. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto o disulfuro del mismo es resistente al metabolismo por la cisteamina dioxigenasa (ADO).
5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en el que menos del 20% del compuesto o disulfuro del mismo se metaboliza por ADO cuando se analiza por consumo de oxígeno usando una sonda fluorescente sensible al oxígeno.
6. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde la enfermedad del hígado graso se selecciona del grupo que consiste en enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso resultante de la hepatitis, enfermedad del hígado graso resultante de la obesidad, enfermedad del hígado graso resultante de la diabetes, enfermedad del hígado graso resultante de la resistencia a la insulina, enfermedad del hígado graso resultante de la hipertrigliceridemia, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Weber-Christian, enfermedad de Wolmans, hígado

graso agudo durante el embarazo, y la lipodistrofia.

7. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde la fibrosis se selecciona del grupo que consiste en aterosclerosis, asma, fibrosis cardíaca, fibrosis de trasplante de órganos, cicatriz coloide e hipertrófica, fibrosis muscular, fibrosis pancreática, fibrosis de médula ósea, fibrosis hepática intersticial, cirrosis del hígado y la vesícula biliar, esclerodermia, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar parenquimatosa difusa, fibrosis intersticial idiopática, neumonía intersticial, neumonía intersticial descamativa, bronquiolitis respiratoria, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis intersticial aguda, neumonía intersticial inespecífica, neumonía organizadora criptogénica, neumonía intersticial linfocítica, fibrosis renal y enfermedad renal crónica, fibrosis quística y enfermedad de Alport.
8. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la enfermedad trombótica se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de células falciformes, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, embolia cardíaca, estado hipercoagulable, trombofilia, factor V Leiden, deficiencia de Antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, mutación del gen de protrombina (G20210A), hiperhomocisteinemia, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), síndrome de trombosis de anticuerpos anticardiolipina (ACLA) o síndrome de lupus anticoagulante (LA).
9. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 donde la enfermedad o trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, atrofia en los músculos de la médula espinal asociada a la enfermedad de Alzheimer, concusiones, los derrames cerebrales y las lesiones traumáticas en el cerebro (CTE).
10. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer de ovario, cáncer de hígado y cáncer gástrico.
11. Un compuesto que tiene la siguiente estructura o un disulfuro del mismo:



25 en donde R¹ es C₁₋₅alquilo; y

R³, R⁴, R⁵, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y C₁₋₅alquilo.

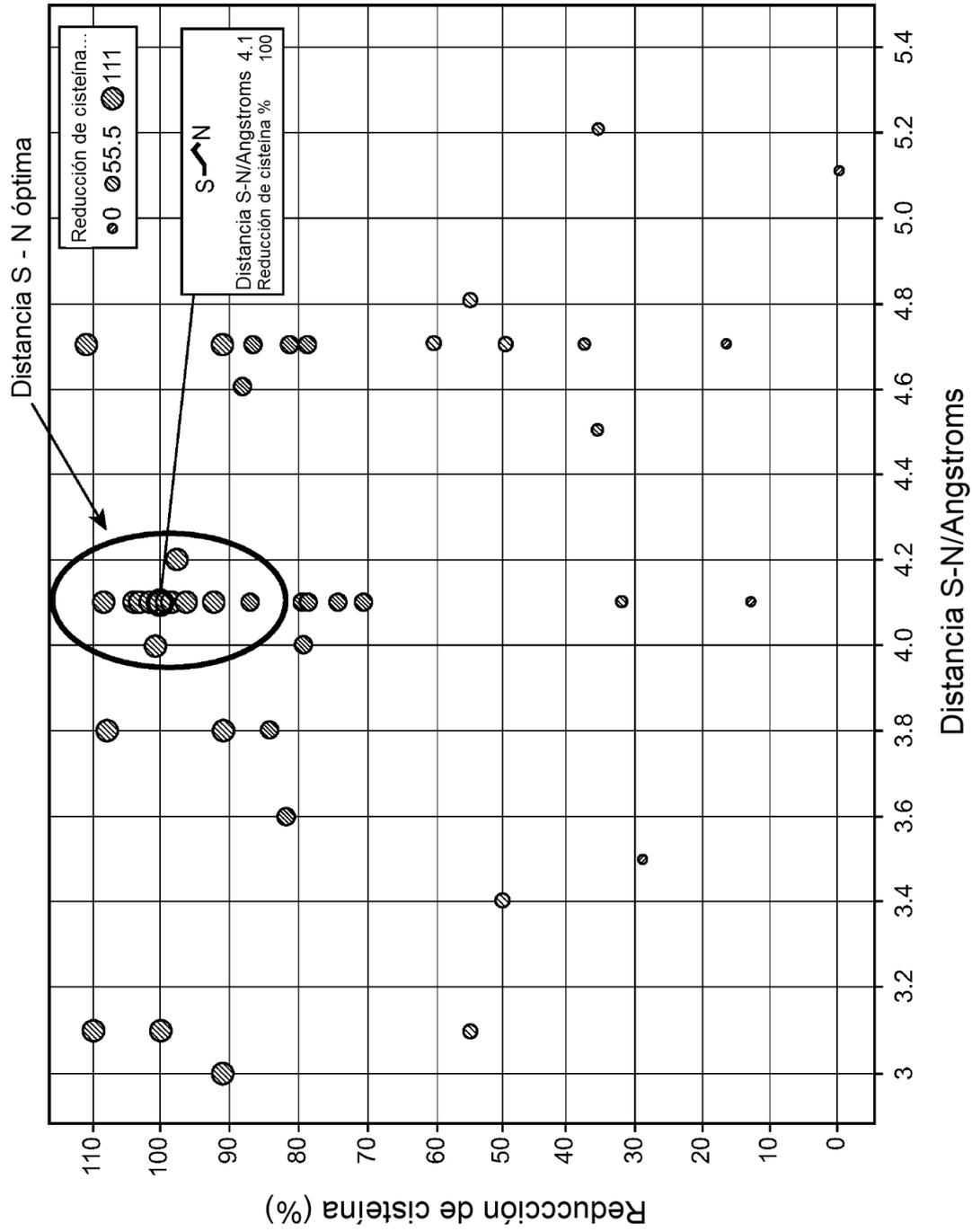


FIG. 1