

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 356**

51 Int. Cl.:

A61K 31/352 (2006.01)

C07D 311/60 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2016 PCT/FR2016/051262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16189260**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2016 E 16733153 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 3302463**

54 Título: **Uso de 3-desoxiantocianidinas para el tratamiento de enfermedades oculares**

30 Prioridad:

27.05.2015 FR 1554761

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

26.11.2020

73 Titular/es:

**BIOPHYTIS (25.0%)
14 avenue de l'Opéra
75001 Paris, FR;
SORBONNE UNIVERSITÉ (25.0%);
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (25.0%) y
INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (25.0%)**

72 Inventor/es:

**FONTAINE, VALÉRIE;
LAFONT, RENÉ;
SAHEL, JOSÉ-ALAIN y
VEILLET, STANISLAS**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 796 356 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Uso de 3-desoxiantocianidinas para el tratamiento de enfermedades oculares

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de compuestos de la familia de flavonoides, antocianidinas, en particular 3-desoxiantocianidinas, para el tratamiento, prevención y/o estabilización de enfermedades oculares, en particular para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), enfermedad de Stargardt, retinopatía pigmentaria y/o retinopatía diabética.

Estado de la técnica

15 La acumulación de lipofuscinas en las células de la retina, como las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), está involucrada en diversas enfermedades oculares y aparece durante el envejecimiento. Las lipofuscinas de las células del EPR incluyen lípidos, proteínas y una mezcla heterogénea de fluoróforos, en particular la A2E (N-retinil-N-retinilideno etanolamina).

20 La A2E es un subproducto del ciclo visual (Figura 1), generado en el segmento externo de los fotorreceptores en forma de un precursor unido a un fosfolípido. Durante el ciclo visual, el 11-*cis*-retinal es isomerizado en todo-*trans*-retinal bajo el efecto de la luz en los fotorreceptores. Las células del EPR ayudan a regenerar el 11-*cis*-retinal a partir del todo-*trans*-retinal. Además, las células del EPR fagocitan y degradan diariamente una parte de las membranas de los segmentos externos de los fotorreceptores para permitir la renovación de nuevos discos en su base. Sin embargo, el todo-*trans*-retinal no se regenera completamente en 11-*cis*-retinal, una parte se transforma en A2E por la condensación de dos moléculas de todo-*trans*-retinal con etanolamina. Con la edad, la A2E se acumula gradualmente en las células del EPR.

30 Se ha demostrado que la acumulación de lipofuscinas en las células del EPR, en particular la acumulación de A2E, provoca un aumento en la muerte de las células del EPR. De hecho, bajo la acción de la luz azul y en presencia de oxígeno, la A2E genera especies reactivas que causan daño a las proteínas, los lípidos y el ADN y, por lo tanto, un estrés oxidativo significativo en las células envejecidas del EPR (Sparrow JR y Cai B., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001, 42, 1356-1362 ; Sparrow JR y otros, J Biol Chem, 2003, 278 (20), 18207-18213) Los desechos así formados se acumulan y terminan por provocar la muerte de las células del EPR, seguido de la de los fotorreceptores con los que estaban asociados.

35 Varias enfermedades oculares están relacionadas con la acumulación de lipofuscinas en las células del EPR, como por ejemplo la DMAE o enfermedad de Stargardt.

La DMAE es una enfermedad retiniana degenerativa crónica, progresiva y debilitante que afecta a los ancianos y tiene un origen multifactorial. Es una causa de ceguera irreversible en los ancianos, especialmente en Europa y América del Norte.

40 La DMAE afecta la parte central de la retina, llamada mácula, lo que causa una grave deficiencia visual y una pérdida irreversible de la visión central. Los mecanismos fisiopatológicos de la DMAE todavía son poco conocidos, pero se ha establecido que la acumulación progresiva de lipofuscinas y el envejecimiento del EPR podrían estar involucrados.

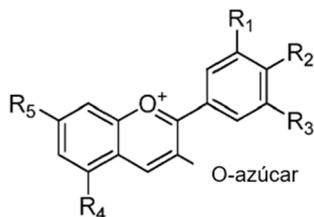
45 La etapa inicial de la DMAE está marcada por depósitos, llamados Drüsen, que afectan la visión solo marginalmente. Las etapas posteriores de la enfermedad incluyen dos formas graves de DMAE: la forma seca, también llamada atrofia geográfica, y la forma húmeda, también conocida como la forma exudativa o neovascular. La forma seca es más común que la forma húmeda, pero solo la última actualmente recibe tratamiento.

50 Los intentos de prevención o tratamiento se basan actualmente en complementos alimenticios que comprenden compuestos antioxidantes genéricos, como por ejemplo zinc, vitaminas A, C y E, con eficacia terapéutica limitada.

55 Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos compuestos activos para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la DMAE, en particular la DMAE seca, pero también para el tratamiento, prevención y/o estabilización de enfermedades oculares relacionadas con acumulación de lipofuscinas en células retinianas como la enfermedad de Stargardt.

Con este fin, se ha informado el uso de antocianinas de extractos naturales (Liu y otros, British J. Nutr., 2012, 108, 16-27 ; Wang y otros, J. Sci. Food Agric., 2015, 95, 936-944)

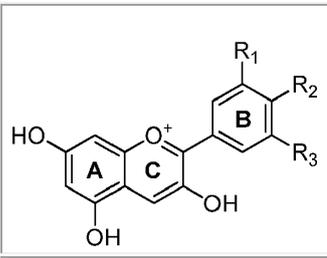
60 Las antocianinas pertenecen a la clase de compuestos polifenólicos y son parte de los pigmentos naturalmente presentes en las frutas y las flores. La estructura de estos compuestos incluye un catión flavilio unido a un glucósido (Esquema 1). En la naturaleza, las antocianinas se basan en 6 agliconas diferentes, unidas a varios azúcares, y son los más comunes la glucosa, galactosa y arabinosa. La parte aglicona de las antocianinas se llama antocianidina.



Esquema 1. Estructura general de las antocianinas naturales, en donde R₁-R₅ representan preferentemente H u OH

Sparrow y otros (WO2005 / 077176) también han descrito el uso de antocianinas para el tratamiento o prevención de enfermedades oculares relacionadas con la acumulación de A2E en las células del EPR. La actividad de ciertas antocianinas se comparó con sus antocianinas equivalentes. En particular, se evaluaron cianidina, petunidina y malvidina (Tabla 1) y mostraron actividades de fotoprotección equivalentes a las obtenidas para las antocianinas correspondientes, con una supervivencia celular de las células del EPR expuestas a luz azul del 30 al 70 % después de la incubación con 100 μM de compuestos.

Tabla 1: Antocianidinas naturales analizadas por su actividad fotoprotectora.

	R ₁	R ₂	R ₃
cianidina	OH	OH	H
delfinidina	OH	OH	OH
malvidina	OCH ₃	OH	OCH ₃
peonidina	OCH ₃	OH	H
petunidina	OH	OH	OCH ₃

Otros estudios también han demostrado que el uso de antocianidinas naturales puede tener un efecto fotoprotector en las células del EPR (Tanaka y otros, J. Agric. Food Chem., 2011, 59, 528-536 ; Tanaka y otros, Life Sciences, 2013, 92, 17-25; FR2996773) En particular, en estos estudios se evaluaron la cianidina, delfinidina, peonidina y malvidina. La cianidina y la delfinidina parecen tener un efecto fotoprotector, a diferencia de la malvidina. Se han obtenido resultados contradictorios con peonidina.

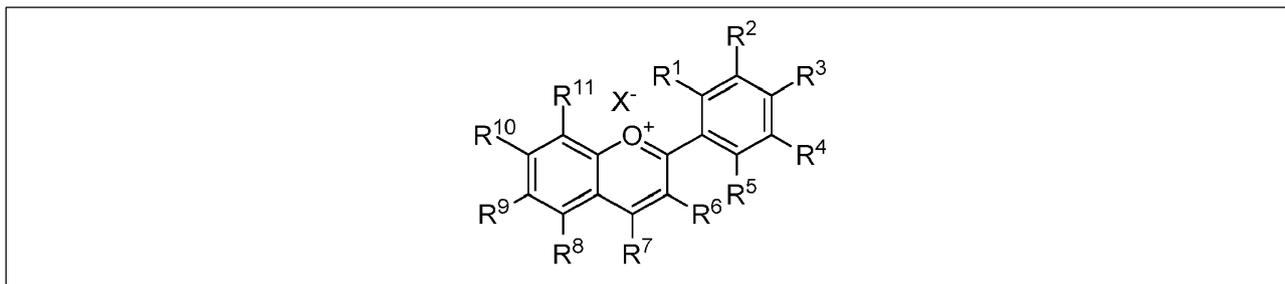
Sin embargo, otros estudios han concluido, por el contrario, que las antocianidinas son ineficaces para la supervivencia celular de las células del EPR, en particular para la cianidina, delfinidina, peonidina, petunidina y malvidina (Hanneken y otros, Invest. Ophthal. Visual Sci., 2006 ; 47(7), 3164-3177 ; Majumdaar y Srirangam, J. Pharm. Pharmacol., 2010, 62, 951-965).

Por lo tanto, la técnica anterior proporciona resultados contradictorios con respecto a la eficacia de las antocianidinas en la fotoprotección de células del EPR.

A pesar de los prejuicios negativos existentes, el solicitante ha realizado estudios en profundidad sobre la actividad de las antocianidinas naturales y no naturales para la fotoprotección de las células del EPR.

Sorprendentemente, el solicitante ha demostrado que las 3-desoxiantocianidinas que comprenden al menos un grupo hidroxilo en el anillo A y en el anillo B, exhiben muy buena actividad fotoprotectora. En particular, la presente invención se refiere al uso de 3-desoxiantocianidinas de Fórmula I:

5
10
15
20



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y X⁻ son como se definen a continuación, en particular R⁶ es diferente de un hidroxilo, al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un hidroxilo y al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ representa un hidroxilo; para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la DMAE, enfermedad de Stargardt, retinopatía pigmentaria y/o retinopatía diabética.

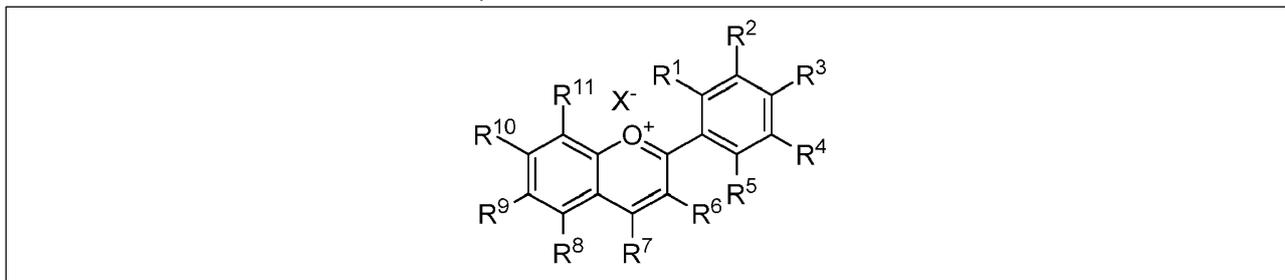
El solicitante ha demostrado que estos compuestos son eficaces en un modelo celular de fototoxicidad inducida por la combinación del tratamiento con A2E y la iluminación por luz azul en cultivos primarios de EPR. El solicitante también ha demostrado que estos compuestos proporcionan fotoprotección en un modelo *en vivo*.

20

Resumen

Por lo tanto, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I

25
30



35
40
45
50

en donde

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alquenilo, nitro, nitrilo, amino, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un hidroxilo;

R⁶ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alquenilo, nitro, nitrilo, amino;

R⁷ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alquenilo, nitro, nitrilo, amino;

R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alquenilo, nitro, nitrilo, amino, con la condición de que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ representa un hidroxilo;

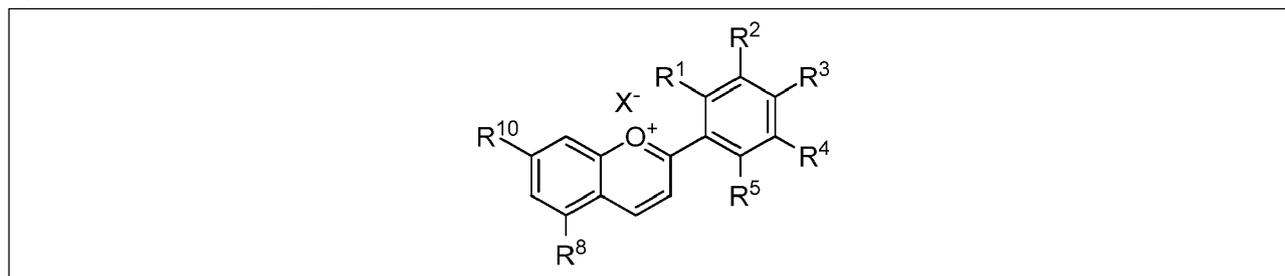
X⁻ representa un anión seleccionado de: anión derivado de un ácido mineral tal como, por ejemplo, un anión bromuro, cloruro, borotetrafluoruro o percloruro; un anión derivado de un ácido orgánico, como por ejemplo un anión acetato, borato, citrato, tartrato, bisulfato, sulfato o fosfato; o un anión derivado de un grupo sulfato o sulfonato;

para su uso en el tratamiento, prevención y/o estabilización de la DMAE, enfermedad de Stargardt, retinopatía pigmentaria y/o retinopatía diabética.

Según una realización, en el compuesto de Fórmula I, R⁶ representa un átomo de hidrógeno.

Según una realización, el compuesto de Fórmula I es de Fórmula Ia

55
60
65

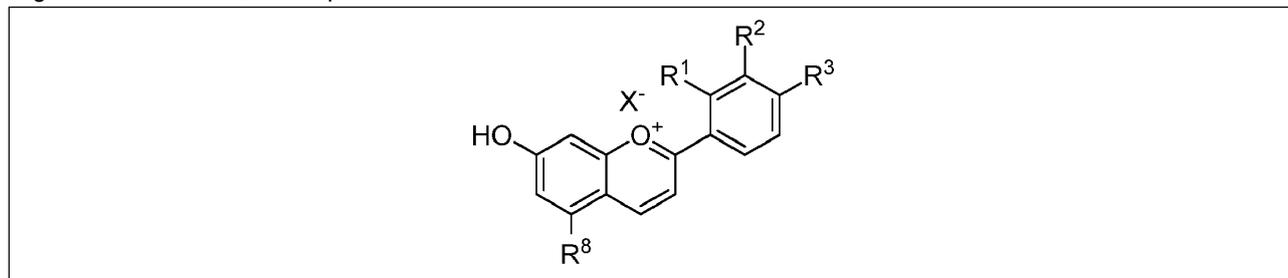


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^8 , R^{10} y X^- son como se definieron anteriormente.

Según una realización, en el compuesto de la invención,

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y alcoxi, con la condición de que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 representa un hidroxilo; y R^8 y R^{10} cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y alcoxi, con la condición de que al menos uno de R^8 o R^{10} representa un hidroxilo.

Según una realización, el compuesto de Fórmula I es de Fórmula Ib



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^8 y X^- son como se definieron anteriormente.

Según una realización, en el compuesto de la invención, R^8 representa un átomo de hidrógeno.

Según una realización, el compuesto para su uso según la invención se selecciona de:

- cloruro de 2',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
- cloruro de 2',3',7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
- cloruro de 3',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
- cloruro de 4',5,7-trihidroxi-flavilio;
- cloruro de 3',5,7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
- cloruro de 3',4',5',5,7-pentadroxiflavilio;
- cloruro de 3',4',5,7-tetrahidroxiflavilio.

La invención también se refiere a un compuesto seleccionado de:

- cloruro de 2',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
- cloruro de 2',3',7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio.

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de cloruro de 2',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio y cloruro de 2',3',7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere a un medicamento que comprende un compuesto seleccionado de cloruro de 2',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio y cloruro de 2',3',7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio.

Definiciones

En la presente invención, los siguientes términos se definen como sigue:

- "Aciloxi" se refiere a un grupo $-(C=O)-O$ -alquilo.
- "Alqueno" se refiere a cualquier cadena de hidrocarburo lineal o ramificada, opcionalmente sustituida, que tiene al menos un doble enlace, de 2 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono; como por ejemplo vinilo o alilo.
- "Alquilarilo" se refiere a un grupo alquil-arilo.
- "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada saturada, de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo.
- "Alcoxi" se refiere a un grupo $-O$ -alquilo.
- "Amino" se refiere a un grupo $-NH_2$ o cualquier grupo derivado de $-NH_2$ mediante la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por un grupo orgánico alifático o aromático sustituido o no sustituido. Preferiblemente, grupos derivados de $-NH_2$ son grupos alquilamino, es decir, grupos N-alquilo, que comprenden los grupos monoalquilamino y dialquilamino.
- "Aralquilo" se refiere a un grupo aril-alquilo-.
- "Arilo" se refiere a un sistema mono o policíclico de 5 a 20, preferiblemente de 6 a 12, átomos de carbono que tienen uno o más núcleos aromáticos, entre los que se pueden mencionar el grupo fenilo, el grupo bifenilo, el grupo 1-naftilo, el grupo 2-naftilo, el grupo tetrahidronaftilo, el grupo indanilo y el grupo binaftilo. El grupo arilo puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes elegidos independientemente de uno u otro, de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo lineal o

ramificado que comprende 1, 2, 3 4, 5 o 6 átomos de carbono, en particular metilo, etilo, propilo, butilo, un grupo alcoxi o un átomo de halógeno, especialmente bromo, cloro y yodo.

- "Arioxi" se refiere a un grupo -O-arilo.
- "Halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

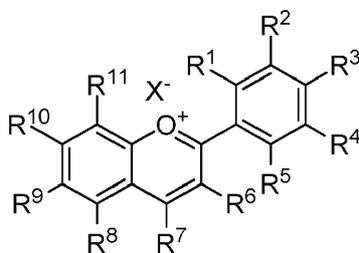
5 • "Heteroarilo" se refiere a un grupo mono o policíclico de 5 a 20, preferiblemente de 5 a 12, átomos de carbono que tienen uno o más núcleos aromáticos, en los que uno o más átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo, preferiblemente N, O o S, los heteroátomos de nitrógeno y azufre posiblemente sean oxidables y los heteroátomos de nitrógeno posiblemente estén cuaternizados. Dichos anillos pueden condensarse en un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclijo. Ejemplos no limitantes de dicho grupo heteroarilo son los siguientes: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo [2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno [3,2-b]furanilo, tieno [3,2-b]tiofenilo, tieno [2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno [2,3-d]imidazolilo, tetrazolo [1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizínilo, iso-indolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1, 2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1, 3-benzoxadiazolilo, 1, 2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo [1,2-a]piridinilo, un 6-oxo-piridazina-1 (6H)-ilo, el 2-oxo-piridina-1 (2H)-ilo, 6-oxo-piridazina-1 (6H)-ilo, el 2-oxo-piridina-1 (2H)ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo.

- "Heteroariloxi" se refiere a un grupo -O-heteroarilo.
- 20 • "Sujeto" se refiere a un animal, incluido un humano. Para los fines de la presente invención, un sujeto puede ser un "paciente", es decir, una persona que recibe atención médica, se somete o ha recibido tratamiento médico, o está siendo monitoreado por el desarrollo de una enfermedad.
- "Tratamiento" significa prevenir, reducir o aliviar al menos un efecto adverso o síntoma de una enfermedad.
- "Prevención de una enfermedad" significa evitar la aparición de al menos un efecto indeseable o síntoma de una enfermedad. En la presente invención, el término "prevención" puede referirse a la prevención secundaria, es decir, la prevención de la recurrencia de un síntoma o una recaída de la enfermedad.
- 25 • "Estabilizar una enfermedad" significa detener o retrasar el empeoramiento de al menos un efecto indeseable o síntoma de una enfermedad. También puede referirse a la acción de reducir las consecuencias de una enfermedad una vez establecida.
- 30 • "Cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de agente activo necesaria y suficiente para retrasar o detener la progresión, agravamiento o deterioro de uno o más síntomas de una enfermedad o afección; o alivio de los síntomas de una enfermedad o afección; o curar la enfermedad o afección.
- "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que no produce una reacción indeseable, alérgica u otra cuando se administra a un animal, preferiblemente un ser humano. Comprende todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción y similares. Para la administración humana, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, seguridad general y pureza requeridos por las oficinas reguladoras, como, por ejemplo, la FDA o la EMA.
- 35 • "Administración" significa proporcionar el agente activo, solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al sujeto en el que se va a tratar o prevenir un síntoma o enfermedad.

40 Descripción detallada

Compuestos

45 La presente invención se refiere a 3-desoxiantocianidinas de Fórmula I



en donde

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alquenilo, nitro, nitrilo, amino, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un hidroxilo;

60 R⁶ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alquenilo, nitro, nitrilo, amino;

R⁷ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alquenilo, nitro, nitrilo, amino;

- R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alqueno, nitro, nitrilo, amino, con la condición de que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ representa un hidroxilo;
- 5 X representa un anión seleccionado de: anión derivado de un ácido mineral tal como, por ejemplo, un anión bromuro, cloruro, borotetrafluoruro o percloruro; un anión derivado de un ácido orgánico, como por ejemplo un anión acetato, borato, citrato, tartrato, bisulfato, sulfato o fosfato; o un anión derivado de un grupo sulfato o sulfonato.
- En una realización particular, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un hidroxilo, preferiblemente con la condición de que al menos uno de R¹, R² o R³ representa un hidroxilo.
- 10 En una realización particular, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un hidroxilo, preferiblemente con la condición de que al menos uno de R¹, R² o R³ representa un hidroxilo. Preferiblemente, el grupo alcoxi es un grupo metoxi.
- 15 En una realización particular, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, metoxi, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un hidroxilo, preferiblemente con la condición de que al menos uno de R¹, R² o R³ representa un hidroxilo.
- 20 En una realización particular, R¹ es hidrógeno o hidroxilo, preferiblemente R¹ es hidrógeno.
- En una realización particular, R¹ es hidrógeno o hidroxilo.
- 25 En una realización particular, R³ es un hidroxilo o un alcoxi. En una realización particular, R³ es un hidroxilo. En una realización particular, R³ es un alcoxi, preferiblemente metoxi.
- En una realización particular, R⁴ es hidrógeno. En una realización particular, R⁵ es hidrógeno. En una realización particular, R⁴ y R⁵ son hidrógenos.
- 30 En una realización particular, R⁶ representa hidrógeno, alquilo, alcoxi o arilo. En una realización particular, R⁶ representa un hidrógeno.
- En una realización particular, R⁷ representa hidrógeno, hidroxilo o alcoxi, preferiblemente R⁷ representa hidrógeno.
- 35 En una realización particular, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, con la condición de que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ representa un hidroxilo, preferiblemente con la condición de que al menos R⁸ o R¹⁰ representa un hidroxilo.
- 40 En una realización particular, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, con la condición de que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ representa un hidroxilo, preferiblemente con la condición de que al menos R⁸ o R¹⁰ representa un hidroxilo. Preferiblemente, el grupo alcoxi es un grupo metoxi.
- 45 En una realización particular, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo, con la condición de que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ representa un hidroxilo, preferiblemente con la condición de que al menos R⁸ o R¹⁰ representa un hidroxilo.
- 50 En una realización particular, R⁸ representa un hidrógeno, un hidroxilo o un alcoxi. En una realización particular, R⁸ representa un hidrógeno. En una realización particular, R⁹ representa un hidroxilo. En una realización particular, R⁶ y R⁸ representan hidrógenos.
- En una realización particular, R⁹ representa un hidrógeno, un hidroxilo o un alcoxi. En una realización particular, R⁹ representa un hidrógeno.
- 55 En una realización particular, R¹⁰ representa hidrógeno, un hidroxilo o un alcoxi. En una realización particular, R¹⁰ representa un hidroxilo.
- En una realización particular, R¹¹ representa hidrógeno, un hidroxilo o un alcoxi. En una realización particular, R¹¹ representa un hidrógeno.
- 60 En una realización particular, R⁹ y R¹¹ representan hidrógenos. En una realización particular, R⁸, R⁹ y R¹¹ representan hidrógenos.
- 65 En una realización particular, R⁸ y R¹⁰ representan hidroxilos.

En una realización particular, R⁸, R⁹ y R¹¹ representan hidrógenos y R¹⁰ representa un hidroxilo. De acuerdo con una realización particular, R⁹ y R¹¹ representan hidrógenos y R⁸ y R¹⁰ representan hidroxilos.

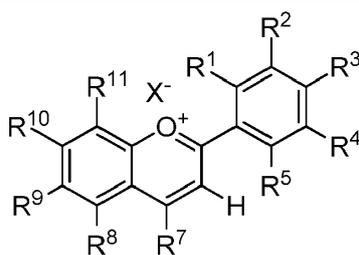
5 En una realización particular, X⁻ representa un anión derivado de un ácido mineral tal como, por ejemplo, un anión bromuro, cloruro, borotetrafluoruro o percloruro; preferiblemente X⁻ representa un cloruro o un bromuro; más preferiblemente X⁻ representa un cloruro.

10 En una realización particular, X⁻ representa el anión derivado de un ácido orgánico, como por ejemplo un anión acetato, borato, citrato, tartrato, bisulfato, sulfato o fosfato.

En una realización particular, X⁻ representa un anión derivado de un grupo sulfato o sulfonato.

Según una realización, el compuesto de Fórmula I es de Fórmula I'

15

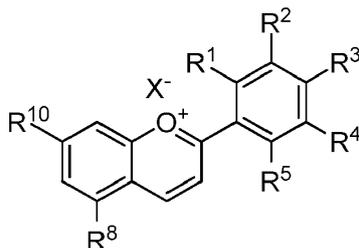


20

25 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y X⁻ son como se definen en la Fórmula I.

Según una realización, el compuesto de Fórmula I es de Fórmula Ia

30



35

40 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰ y X⁻ son como se definieron anteriormente.

40

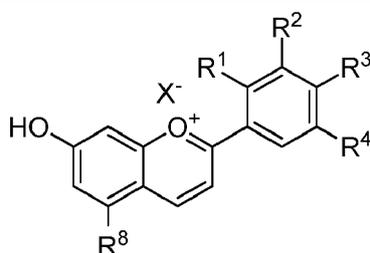
De acuerdo con una realización particular, en la Fórmula Ia:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y alcoxi, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un hidroxilo;

45 R⁸ y R¹⁰ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y alcoxi, con la condición de que al menos uno de R⁸ o R¹⁰ representa un hidroxilo.

Según una realización, el compuesto de Fórmula I es de Fórmula Ib.

50



55

60 en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁸ y X⁻ son como se definieron anteriormente.

60

De acuerdo con una realización particular, en la Fórmula Ib:

R¹, R², R³ y R⁴ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y alcoxi, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³ o R⁴ representa un hidroxilo;

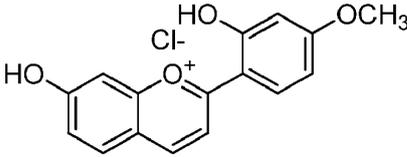
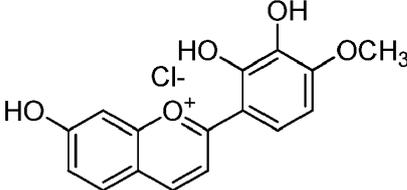
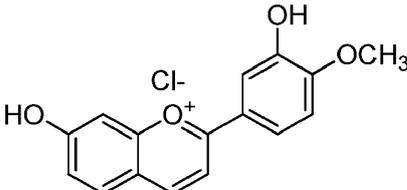
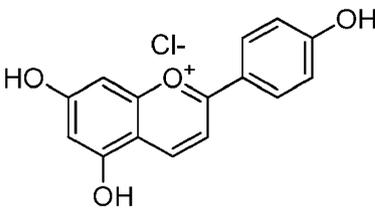
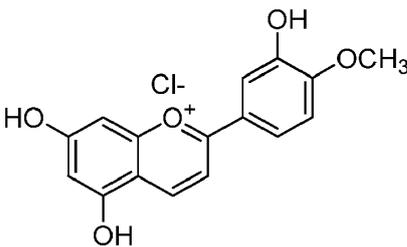
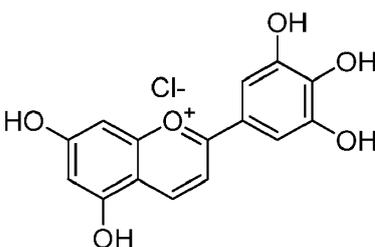
R⁸ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y alcoxi.

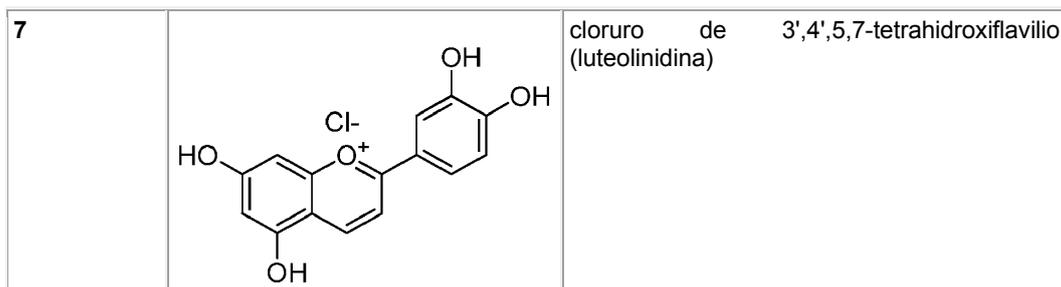
65

De acuerdo con una realización particular, en la Fórmula Ib:

R¹, R², R³ y R⁴ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y metoxi, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³ o R⁴ representa un hidroxilo; R⁸ representa hidrógeno o hidroxilo.

5 De acuerdo con una realización, los compuestos de Fórmula I son los enumerados en la tabla a continuación:

Compuesto n°	Estructura	Nombre
1		cloruro de 2',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio
2		cloruro de 2',3',7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio
3		cloruro de 3',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio
4		cloruro de 4',5,7-trihidroxi-flavilio (apigeninidina)
5		cloruro de 3',5,7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio (diosmetinidina)
6		cloruro de 3',4',5',5',7-pentadroxiflavilio (tricetinidina)



Según una realización particular, los compuestos de Fórmula I son los compuestos n° 1 y 2.

15 Según una realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de origen natural, tal como, por ejemplo, apigeninidina, diosmetinidina, tricetinidina o luteolidina. Los compuestos de origen natural pueden extraerse de productos naturales, en particular de plantas y/o frutas, o bien pueden obtenerse por síntesis química, ya sea por síntesis total o por semi-síntesis a partir de compuestos naturales, como por ejemplo las antocianinas correspondientes.

20 Según otra realización, el compuesto de Fórmula I es un compuesto no natural. Los compuestos no naturales se pueden obtener por síntesis química, ya sea por síntesis total o por hemisíntesis.

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante reacciones conocidas por los expertos en la técnica.

25 Usos

La invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un vehículo fisiológicamente aceptable. Según una realización, la composición de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 La invención se refiere a un medicamento que comprende un compuesto de Fórmula I.

Los usos descritos a continuación se refieren al uso de un compuesto de Fórmula I, una composición farmacéutica o un medicamento de acuerdo con la presente invención.

35 La presente invención se refiere al uso de compuestos de Fórmula I, para el tratamiento, prevención y/o estabilización de enfermedades oculares. Según una realización, la invención se refiere al uso de compuestos de Fórmula I, para el tratamiento, prevención y/o estabilización de enfermedades oculares vinculadas a la acumulación de lipofuscinas en las células de la retina, en particular para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la DMAE o enfermedad de Stargardt.

40 Según una realización, la invención se refiere al uso de compuestos de Fórmula I, para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la DMAE, enfermedad de Stargardt, retinopatía pigmentaria y/o retinopatía diabética.

45 Según una realización, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la DMAE. De acuerdo con una realización particular, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento, prevención y/o estabilización de formas intermedias de la DMAE. Por "forma intermedia" se entiende la etapa inicial de DMAE, marcada por depósitos llamados Drüsen, que afectan la visión solo marginalmente. De acuerdo con una realización particular, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento, prevención y/o estabilización de formas severas de DMAE, en particular las formas secas y/o húmedas de la DMAE.

50 Según una realización particular, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la DMAE seca. Según una realización particular, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la DMAE húmeda.

55 Según una realización, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la enfermedad de Stargardt.

Según una realización, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la retinopatía pigmentaria.

60 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para el tratamiento, prevención y/o estabilización de la retinopatía diabética.

65 La invención también se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para prevenir los daños que probablemente sean causados a la retina por exposición a la radiación azul. Por "radiación azul" se entiende las radiaciones correspondientes a la banda azul del espectro de luz visible, es decir, de longitud de onda entre 435 y 490 nm.

- Según una realización, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para reducir la muerte celular del epitelio pigmentario de la retina (EPR).
- 5 De acuerdo con una realización, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para reducir o prevenir la acumulación de lipofuscina en las células del EPR. En una realización, la lipofuscina comprende A2E y/o formas isoméricas u oxidadas de A2E.
- 10 Según una realización, la invención se refiere al uso de los compuestos de Fórmula I para estabilizar las membranas celulares del EPR. En una realización, las membranas celulares pueden ser membranas plasmáticas, lisosomales, nucleares o mitocondriales.
- De acuerdo con una realización, los usos mencionados anteriormente se refieren a un compuesto o una mezcla de compuestos de Fórmula I.
- 15 De acuerdo con una realización, los usos mencionados anteriormente se refieren a uno o más compuestos de Fórmula I en combinación con otro agente activo. En particular, el agente activo puede ser un antioxidante, como por ejemplo zinc o vitaminas A, C o E.
- 20 Según una realización, el sujeto es un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano.
- Según una realización, el paciente es diagnosticado con DMAE, enfermedad de Stargardt, retinopatía pigmentaria y/o retinopatía diabética. Según otra realización, el sujeto está en riesgo de desarrollar DMAE, enfermedad de Stargardt, retinopatía pigmentaria y/o retinopatía diabética. Según una realización, el sujeto tiene una predisposición genética para desarrollar la DMAE, enfermedad de Stargardt, retinopatía pigmentaria y/o retinopatía diabética. De acuerdo con una
25 realización, los compuestos de Fórmula I de la invención se administran por vía intraocular. Por "vía intraocular" se entiende la administración del compuesto directamente en el interior del ojo. El interior del ojo comprende en particular la cámara anterior, la cámara posterior, el vítreo, la coroides, la mácula, la retina, los vasos sanguíneos y los nervios que vascularizan o inervan la región posterior del ojo. De acuerdo con una realización, los compuestos de Fórmula I se administran por vía introcular en el segmento posterior del ojo. Según una realización, los compuestos de Fórmula I se administran por vía intravítrea. Según otra realización, los compuestos de Fórmula I se administran en el compartimento subretiniano del ojo. Según otra realización, los compuestos de Fórmula I se administran por la vía subconjuntival.
- 30 Según una realización, los compuestos de Fórmula I se administran por vía tópica. Se pueden usar gotas o baños. Los métodos de iontoforesis conocidos por los expertos en la técnica también se pueden usar para promover la absorción tópica de los compuestos de la invención en el ojo.
- 35 Según una realización, los compuestos de Fórmula I no se administran por vía oral.
- De acuerdo con una realización, los compuestos de Fórmula I se formulan en una forma adecuada para inyección. En una realización, los compuestos de Fórmula I se formulan en forma de una solución, tal como, por ejemplo, una solución acuosa estéril, una dispersión, una emulsión, una suspensión; o en una forma sólida adaptada para la preparación de una solución o una suspensión mediante la adición de un líquido.
- 40 Según una realización, los compuestos de Fórmula I se han formulado de modo que pueda producirse una liberación prolongada y/o controlada. En particular, los compuestos de Fórmula I pueden formularse en forma de un implante o en una matriz biorreabsorbible. La matriz biorreabsorbible puede comprender un carbómero o un polímero. El polímero puede ser una microesfera biodegradable. Los compuestos de Fórmula I pueden formularse alternativamente como liposomas. Se puede usar cualquier formulación ocular que permita obtener una liberación prolongada y/o controlada de la sustancia activa conocida por un experto en la técnica.
- 45 Según una realización, los compuestos de Fórmula I se administran con una frecuencia de como máximo una vez al mes, preferiblemente una vez cada 2 meses, más preferiblemente una vez cada 4 meses, incluso más preferiblemente una vez cada 6 meses.
- 50 Según una realización, los compuestos de Fórmula I se administran por vía intravítrea en una forma que permite la liberación diaria de una dosis que varía de 0,01 mg a 1 mg por ojo, preferiblemente de 0,1 mg a 0,5 mg por ojo.
- 55 Breve descripción de las figuras.
- 60 La Figura 1 es un diagrama que resume las etapas principales del ciclo visual.
- Las Figuras 2 y 3 son gráficos que representan los electroretinogramas de los ratones una semana después de la inducción de fototoxicidad. La onda A (Figura 2) representa la actividad eléctrica de los fotorreceptores y la onda B (Figura 3) representa la de las células de la retina interna. Los datos se analizaron estadísticamente mediante un análisis de varianza seguido de una prueba de Dunnett. *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.
- 65

La Figura 4 es un gráfico que representa el número de capas de fotorreceptores en función de la distancia al nervio óptico después de la inyección intravítrea de diosmetinidina.

EJEMPLOS

5

La presente invención se entenderá mejor con la lectura de los siguientes ejemplos que ilustran la invención sin limitación.

Ejemplo 1: Síntesis de los compuestos de la invención

10

Compuesto 1. La 2,4-dihidroxibenzaldehído (69 mg) y 2'-hidroxi-4'-metoxi-acetofenona (83 mg - 1 equivalente) se disuelven en 500 µl de etanol. Se añaden 40 µl de cloruro de tionilo directamente al medio de reacción que rápidamente se vuelve muy coloreado. Después de una hora de agitación, el medio de reacción se evapora y el residuo se precipita en acetato de etilo, se filtra y se seca para dar el compuesto final (77 mg - rendimiento 50 %).

15

Compuesto 2. El 2,4-dihidroxibenzaldehído (276 mg) y 2',3'-dihidroxi-4'-metoxi-acetofenona (364 mg - 1 equivalente) se disuelven en 2 ml de etanol y 2 ml de acetato de etilo. Se añaden 500 µl de cloruro de tionilo directamente al medio de reacción que rápidamente se colorea. Después de una hora de agitación, el medio de reacción se evapora y el residuo se precipita en acetato de etilo, se filtra y se seca. El sólido se disuelve en un mínimo de metanol y precipita mediante la adición de un volumen equivalente de terc-butil-metil-éter (TBME). El sólido se filtra y se seca. El procedimiento se repite hasta que la pureza sea correcta. El rendimiento final es de 60 %.

20

Los compuestos obtenidos tienen purzas > 95 % (HPLC) y su identidad ha sido confirmada por espectroscopía EM y RMN. Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un espectrómetro LTQ Orbitrap-XL (ThermoFisher Scientific), equipado con una fuente NSI (nano-ESI). Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN)¹H se realizaron en DMSO-d₆ + 1 % CF₃COOD en un dispositivo Bruker Avance DPX300 (300,16 MHz).

25

HRMS (Orbitrap).

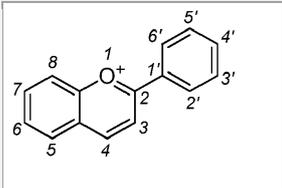
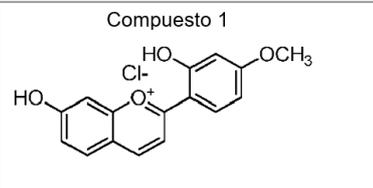
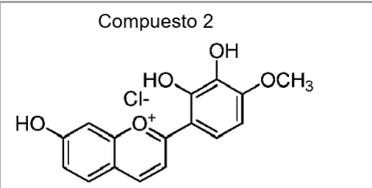
Compuesto 1. m/z 269,0809 (M)⁺, calc. 269,0808 para C₁₆H₁₃O₄, Δ = 0,054 ppm.

Compuesto 2. m/z 285,0757 (M)⁺, calc. 285,0757 para C₁₆H₁₃O₅, Δ = -0,105 ppm.

30

Espectros ¹H-NMR (δ ppm)

35

	Compuesto 1	Compuesto 2
		
3-H	7,44 (dd, 8,9, 2,2 Hz)	7,42 (dd, 8,9, 2,2 Hz)
4-H	9,11 (d, 9,0 Hz)	9,09 (d, 9,0 Hz)
5-H	8,65 (d, 9,0 Hz)	8,64 (d, 8,9 Hz)
6-H	6,77 (d, 2,3 Hz)	6,94 (d, 9,4 Hz)
8-H	7,57 (d, 2,0 Hz)	7,53 (d, 1,9 Hz)
2'-H	8,18 (d, 8,9 Hz)	8,16 (d, 9,0 Hz)
3'-H	6,82 (dd, 9,2, 2,1 Hz)	7,92 (d, 9,3 Hz)
4'-OCH ₃	3,92 (3H, s)	4,01 (3 H,s)
5'-H	8,36 (d, 9,1 Hz)	-
6'-H	-	-

40

45

50

55

Ejemplo 2: Prueba in vitro de actividad fotoprotectora

Método

60

Se usó un modelo celular de fototoxicidad inducida por la combinación del tratamiento con A2E y la iluminación con luz azul en cultivos primarios del EPR, en los que se midió la supervivencia celular. Este modelo utiliza cultivos primarios de epitelio pigmentario de la retina de cerdos adultos,

65

Este modelo permite especialmente llevar a cabo la detección de moléculas con el objetivo de descubrir nuevos candidatos para el tratamiento de la forma seca de la DMAE. Este modelo está más cerca de la situación "fisiológica" que las líneas celulares comúnmente utilizadas en la literatura, porque las células utilizadas contienen sustancias protectoras

proporcionadas por la alimentación del animal y, por lo tanto, no están en una situación de "deficiencia". y su perturbación es causada por el suministro de A2E en el medio de cultivo.

5 Las células cultivadas en placas de 96 pocillos se trataron durante 48 horas con los compuestos de prueba (en solución 5 mM en DMSO) para obtener concentraciones finales de 5 o 20 μM , las últimas 19 horas en presencia de A2E (concentración final 30 μM). Las células pretratadas se iluminan durante 50 minutos con luz azul (470 nm) proporcionada por 96 LED W7113PBC/H (Kingbright) con un ángulo de emisión de 16°, emitiendo 1440 mcd (milicandela) bajo una corriente de 8,6 mA. La supervivencia celular se mide después de 24 horas.

10 La supervivencia y la muerte celular se detectan 24 horas después de la inducción de fototoxicidad al teñir las células con Hoechst (un marcador nuclear) y etidio (un marcador para núcleos de células muertas). Las imágenes de cada pocillo se obtienen en un microscopio de fluorescencia equipado con una placa motorizada controlada por el software Metamorph, y la supervivencia celular se cuantifica mediante un programa de cuantificación dedicado. Los experimentos se llevan a cabo en microplacas de 96 pocillos en cuadruplicado y cada experimento se repite al menos cuatro veces.

15 Los resultados se expresan en forma de una proporción que representa el número de células vivas en los pocillos tratadas con las moléculas de prueba dividido por el número de células vivas en los pocillos de control (tratadas con el medio de dilución sin A2E) y multiplicado por 100. El valor de los controles tratados por A2E pero sin la molécula es $39,7 \pm 3,7$.

20 **Resultados**

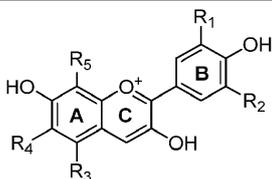
Los compuestos de la invención permiten obtener porcentajes de supervivencia celular muy altos, tanto a 20 μM como a 5 μM (Tabla 2).

25 Tabla 2: Supervivencia celular: compuestos de la invención.

Compuestos	20 μM	5 μM
1	$89,9 \pm 4,9$	ND
2	$86,7 \pm 2,3$	ND
3	$77,0 \pm 2,7$	ND
4	$89,5 \pm 3,5$	$71 \pm 3,6$
5	$90,8 \pm 3,6$	$84,5 \pm 1,4$
6	$99,3 \pm 3,3$	$74,9 \pm 4,2$
7	$93,6 \pm 6,7$	$72 \pm 4,4$
<i>ND: no disponible</i>		

A modo de comparación, se probaron las 3-hidroxi-antocianidinas (Tabla 3).

Tabla 3: 3-hidroxi-antocianidinas probadas.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
cianidina	OH	H	OH	H	H
delfinidina	OH	OH	OH	H	H
fisetinidina	H	OH	H	H	H
gospetinidina	H	OH	OH	H	OH
guibourtinidina	H	H	H	H	H
malvidina	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	H
peonidina	OCH ₃	H	OH	H	H
petunidina	OH	OCH ₃	OH	H	H
quercetagetinidina	OH	H	OH	OH	H

Los resultados de supervivencia celular en presencia de 3-hidroxi-antocianidinas se presentan en la Tabla 4.

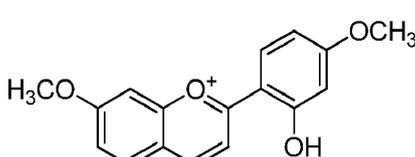
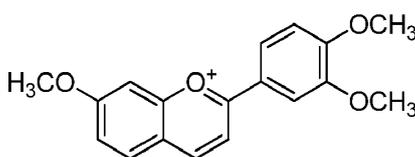
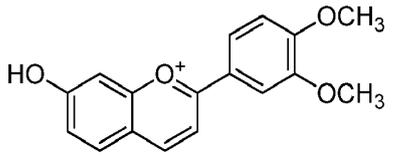
Tabla 4: Supervivencia celular: 3-hidroxi-antocianidinas.

Compuestos	20 μM	5 μM
Cianidina	92,9 \pm 1,9	56,4 \pm 8,8
Delfinidina	57,8 \pm 5,6	40,5 \pm 6,2
Fisetinidina	39,3 \pm 3,2	ND
Gosipetinidina	36,5 \pm 14,4	ND
Guibourtinidina	42,8 \pm 6,9	ND
Malvidina	51,5 \pm 6,9	ND
Peonidina	60,4 \pm 8,5	ND
Petunidina	67,2 \pm 6,9	ND
Quercetagetinidina	54,3 \pm 6,6	ND

Estos resultados muestran que la presencia de un grupo hidroxilo en la posición 3 de las antocianidinas reduce en gran medida la eficiencia de la fotoprotección. Solo la cianidina tiene un efecto fotoprotector significativo a 20 μM . Sin embargo, a una concentración más baja, su efectividad se reduce significativamente, a diferencia de los compuestos de la invención.

Para la comparación, también se analizaron 3-desoxi-antocianidinas que no portan al menos un hidroxilo libre en el anillo A y en el anillo B (Tabla 5).

Tabla 5: Supervivencia celular: 3-desoxi-antocianidinas que no portan al menos un hidroxilo en el anillo A o en el anillo B.

Compuestos	20 μM	5 μM
(a) 	39,2 \pm 7,4	ND
(b) 	48,7 \pm 5,5	ND
(c) 	46,1 \pm 4,7	ND

Los porcentajes de supervivencia celular obtenidos a 20 μM son inferiores al 50 %; por lo tanto, la concentración de 5 μM no se ha probado.

Los resultados obtenidos muestran claramente que cuando no hay al menos un grupo hidroxilo en cada uno de los anillos A y B, la eficiencia de la fotoprotección es mucho menos importante que con los compuestos de la invención.

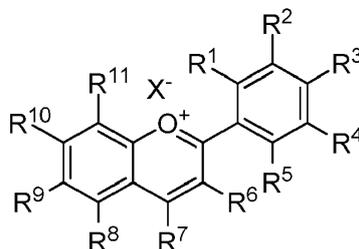
Ejemplo 3: Prueba *en vivo* de actividad fotoprotectora en ratones

Un modelo de ratón genéticamente modificado desarrollado por Maeda y otros (*Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2009, 50, 4917-4925) se utilizó para probar la actividad fotoprotectora de los compuestos de la invención.

- 5 En este modelo de ratón, dos genes involucrados en el ciclo del pigmento visual (ABCA4 y Rdh8, ver Figura 1) están inactivados, lo que resulta en una acumulación temprana de A2E en los ojos. Este modelo animal es, por lo tanto, representativo de la patología humana.
- 10 Se usaron ratones de 7 semanas para administrar inyecciones intravítreas unilaterales de diosmetinidina disuelta (50 μM) en DMSO y diluida en PBS (1,2:100), para obtener una concentración en el vítreo de 100-130 μM . Se inyectó DMSO diluido en PBS en los animales de control. Después de 24 h en la oscuridad, los ratones se expusieron a luz azul (4000 lux, 1 h).
- 15 Los electroretinogramas realizados 7 días después mostraron un efecto protector de la diosmetinidina, cuya presencia permitió mantener una actividad eléctrica significativa (Figuras 2 y 3) y una buena supervivencia de los fotorreceptores (Figura 4).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I



en donde

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, acilo, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alqueno, nitro, nitrilo, amino, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un hidroxilo;

R⁶ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, alcoxi, arilo, heteroarilo, acilo, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alqueno, nitro, nitrilo, amino;

R⁷ representa un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, acilo, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alqueno, nitro, nitrilo, amino;

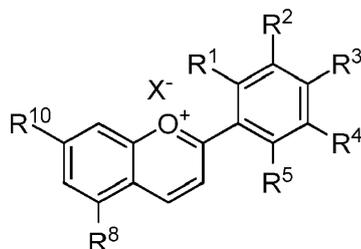
R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, acilo, alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, alqueno, nitro, nitrilo, amino, con la condición de que al menos uno de R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹ representa un hidroxilo;

X⁻ representa un anión seleccionado de: anión derivado de un ácido mineral tal como, por ejemplo, un anión bromuro, cloruro, borotetrafluoruro o percloruro; un anión derivado de un ácido orgánico, como por ejemplo un anión acetato, borato, citrato, tartrato, bisulfato, sulfato o fosfato; o un anión derivado de un grupo sulfato o sulfonato;

para su uso en el tratamiento, prevención y/o estabilización de la DMAE, enfermedad de Stargardt, retinopatía pigmentaria y/o retinopatía diabética.

2. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁶ representa un átomo de hidrógeno.

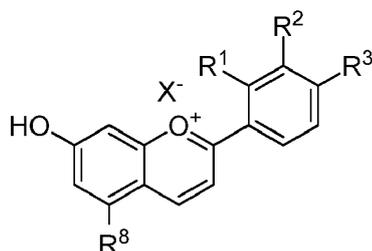
3. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, de Fórmula Ia



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁸, R¹⁰ y X⁻ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:
 R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y alcoxi, con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ representa un hidroxilo;
 R⁸ y R¹⁰ cada uno representa independientemente un grupo seleccionado de hidrógeno, hidroxilo y alcoxi, con la condición de que al menos uno de R⁸ o R¹⁰ representa un hidroxilo.

5. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, de Fórmula Ib



en donde R¹, R², R³, R⁸ y X⁻ son como se definen en la reivindicación 1.

- 5
6. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R⁸ representa un átomo de hidrógeno.
7. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado de:
cloruro de 2',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
cloruro de 2',3',7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
cloruro de 3',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
10 cloruro de 4',5,7-trihidroxi-flavilio;
cloruro de 3',5,7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
cloruro de 3',4',5',5,7-pentadroxiflavilio;
cloruro de 3',4',5,7-tetrahidroxiflavilio.
- 15 8. Compuesto seleccionado de:
cloruro de 2',7-dihidroxi-4'-metoxi-flavilio;
cloruro de 2',3',7-trihidroxi-4'-metoxi-flavilio.
- 20 9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Medicamento que comprende un compuesto según la reivindicación 8.

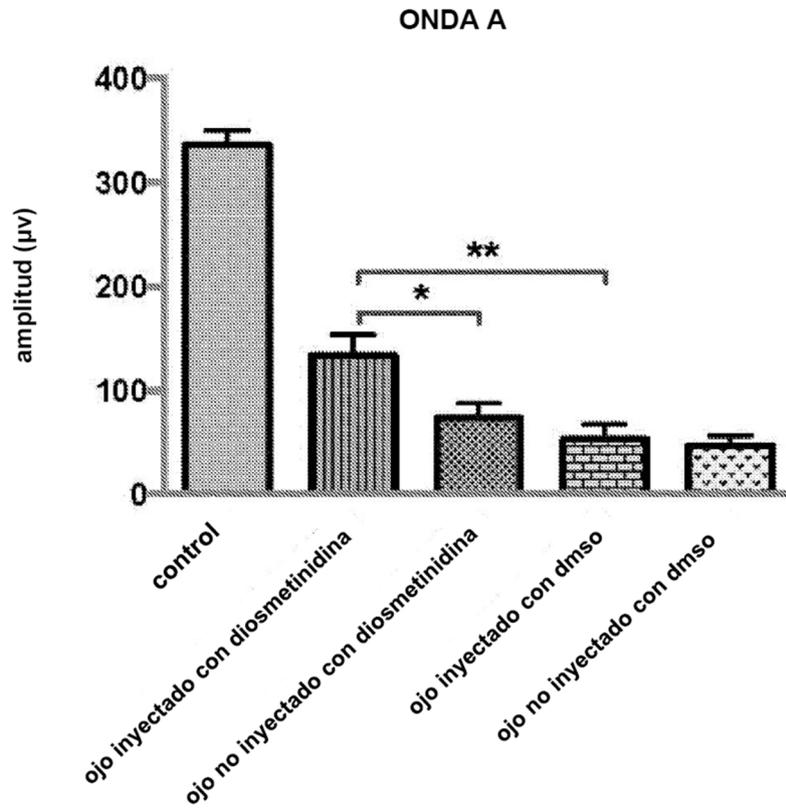


FIGURA 2

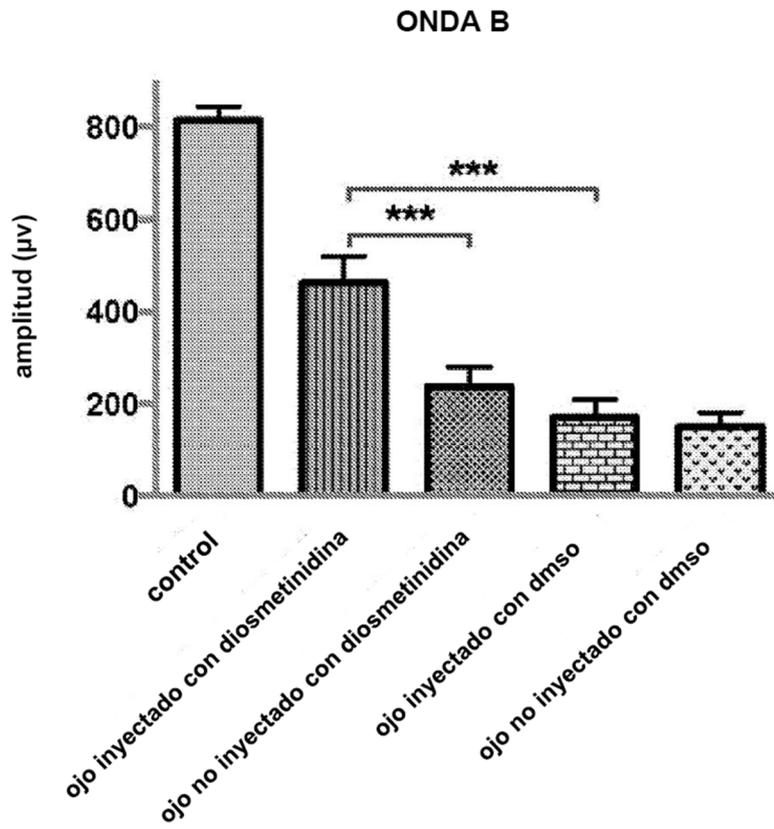


FIGURA 3

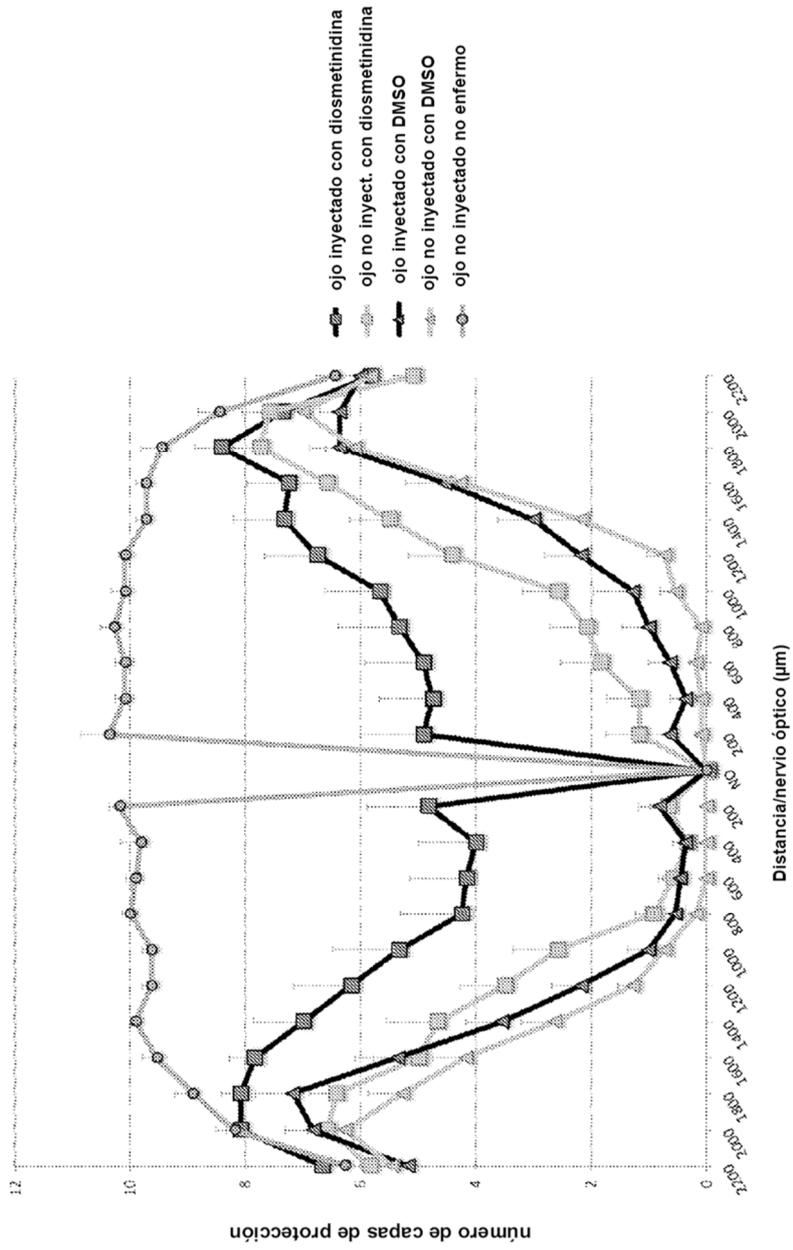


FIGURA 4