

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 968**

51 Int. Cl.:

A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2018 PCT/CN2018/118929**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2020 WO20113373**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2018 E 18942199 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024 EP 3886852**

54 Título: **Galato de octilo y ésteres del mismo para uso en el tratamiento y prevención de la degeneración macular asociada a la edad causada por *Bacillus Megaterium***

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.07.2024

73 Titular/es:

**SMILEBIOTEK ZHUHAI LIMITED (100.0%)
 Room 103, Building 1, 36 Doukou Road,
 Traditional Chinese Medicine Science and
 Technology Industrial Park of Co-operation
 between Guangdong and Macao, Hengqin New
 Area, Zhuhai City
 Guangdong Province, CN**

72 Inventor/es:

**WEI, LAI;
 OUYANG, HUI y
 ZHANG, YAN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 975 968 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

Galato de octilo y ésteres del mismo para uso en el tratamiento y prevención de la degeneración macular asociada a la edad causada por *Bacillus Megaterium*

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

En diversas realizaciones, la presente divulgación se refiere en general a un compuesto o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o a una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD).

Antecedentes de la técnica

En la población de edad avanzada, la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es la principal causa de pérdida irreversible de la visión en todo el mundo. Se caracteriza por drusas blandas confluentes depositadas entre el epitelio pigmentario de la retina (RPE) y la membrana de Bruch y/o cambios pigmentarios retinianos en la mácula en la etapa temprana (AMD intermedia). En etapas posteriores, la AMD avanzada se caracteriza por dos subtipos principales: atrofia geográfica (AMD seca) o neovascularización coroidea (AMD húmeda) en la mácula. Si bien se han utilizado terapias anti-VEGF para controlar la AMD húmeda, actualmente no existe ninguna terapia aprobada para la AMD seca.

Xiaofeng Wen et al.: "Epigenetics, microbiota, and intraocular inflammation: New paradigms of immune regulation in the eye", PROGRESS IN RETINAL AND EYE RESEARCH, vol. 64, 1 May 2018 (2018-05-01), páginas 84-95, revelan que la disbiosis de la microbiota humana conduce a una rápida reprogramación epigenómica de las células huésped y da lugar a la aparición de muchas enfermedades.

El documento WO2019/080916 divulga los métodos de tratamiento de la AMD mediante la administración de un agente que mata o inhibe el *Bacillus megaterium*.

El documento WO2017/031161 revela reína y diacereína como inhibidores de NLPR3 para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el inflamasoma, tal como la AMD.

Nada en la técnica anterior disponible enseña que el galato de octilo pueda ser útil en el tratamiento de la AMD causada por una infección por *Bacillus megaterium*.

La patogénesis de la AMD implica factores tanto genéticos como ambientales. Numerosos estudios han identificado variaciones en los loci de genes asociados con la susceptibilidad a la AMD, que incluyen el factor H del complemento (CFH), la susceptibilidad a la maculopatía relacionada con la edad 2 (ARMS2), la HtrA serina peptidasa 1 (HTRA1), lo que indica que la AMD es posiblemente una enfermedad inflamatoria. Actualmente, los factores ambientales que desencadenan la inflamación local y conducen a las drusas blandas tempranas en la patología de la AMD no están claros.

Breve resumen de la invención

La invención es tal como se define en la reivindicación 1.

En diversas realizaciones, la presente divulgación se basa en parte en el descubrimiento inesperado de que el ambiente intraocular no es estéril y cierta microbiota intraocular, tal como *Bacillus megaterium*, puede ser una causa patógena de AMD.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a diversos compuestos y/o composiciones que comprenden compuestos que pueden matar o inhibir el crecimiento de microorganismos relacionados con la AMD, tales como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto según cualquiera de las Fórmulas I, II, III, IV-1, IV-2, V, y cualquiera de sus subfórmulas, como se definen en el presente documento, o una sal o éster del mismo. En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un compuesto según cualquiera de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden derivarse de fuentes sintéticas. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación pueden ser un compuesto aislado o un compuesto sustancialmente puro.

Ciertas realizaciones se dirigen a una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de la presente divulgación y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, IV-1, IV-2, V, cualquiera de sus subfórmulas, o uno cualquiera o más de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, en una cantidad eficaz para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo en la presente,

tal como *B. megaterium*, por ejemplo, en el ojo (p. ej., en el espacio intraocular), la sangre y/o el tracto gastrointestinal, tal como el intestino del sujeto. La composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede formular para su administración a través de cualquiera de las vías de administración conocidas, tales como administración oral, tópica, intravítrea, intramuscular, subcutánea o intravenosa. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede incluir además un antibiótico y/o un medicamento anti-VEGF como, p. ej., se describe en el presente documento.

En diversas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un método para usar los compuestos de la presente divulgación o las composiciones farmacéuticas de la presente para tratar infecciones (p. ej., infecciones oculares, tal como en el espacio intraocular) con un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*, y para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con dichas infecciones, tales como AMD.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo en la presente, tal como *Bacillus megaterium*, en un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación (p. ej., un compuesto de Fórmula I, II, III, IV-1, IV-2, V, cualquiera de sus subfórmulas, o uno cualquiera o más de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica del presente documento. En algunas realizaciones, el sujeto padece AMD. En algunas realizaciones, el sujeto no padece AMD. En algunas realizaciones, el sujeto padece AMD. En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de desarrollar AMD. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una infección ocular con el microorganismo, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar, o haber identificado, que el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, el microorganismo, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra además un antibiótico y/o un medicamento anti-VEGF, p. ej., como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir la AMD en un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación (p. ej., un compuesto de Fórmula I, II, III, IV-1, IV-2, V, cualquiera de sus subfórmulas, o uno cualquiera o más de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos). En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un antibiótico y/o un medicamento anti-VEGF como, p. ej., se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la AMD puede ser degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas, incluyendo drusas duras, drusas blandas, drusas mixtas y/o drusas degradadas, por ejemplo, degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas blandas. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar, o haber identificado, que el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el sujeto está infectado, p. ej., en el espacio intraocular, con un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para usar extractos de medicinas tradicionales chinas (TCM) que tienen actividades antibacterianas. En algunas realizaciones, el método es para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo del presente documento, un método para tratar una infección (p. ej., una infección ocular, tal como en el espacio intraocular) con un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*, o para tratar o prevenir la AMD en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de una o más TCM seleccionadas de regaliz (p. ej., *Glycyrrhiza uralensis*), ruibarbo (p. ej., *Rheum palmatum*), raíz de Peonía blanca (p. ej., *Cynanchum otophyllum*), forsítia (p. ej., *Forsythia suspense*), Fructus Aurantii (p. ej., *Citrus aurantium L.*), Rehmannia glutinosa (p. ej., *Rehmannia glutinosa Libosch*), cáscara de mandarina (p. ej., *Citrus reticulata Blanco*), y notoginseng (p. ej., *Panax notoginseng*). En algunas realizaciones, el método comprende además identificar, o haber identificado, que el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, con un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. El extracto puede ser un extracto de una única TCM o un extracto de más de una TCM. Normalmente, el extracto es un extracto acuoso. En algunas realizaciones, los extractos pueden existir en forma líquida, semisólida o sólida o en cualquier otra forma. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra además un antibiótico y/o un medicamento anti-VEGF como, p. ej., se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para usar un antibiótico, p. ej., para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo del presente documento, tratar una infección (p. ej., una infección ocular, tal como en el espacio intraocular) con un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*, o para tratar o prevenir la AMD, en un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antibiótico, p. ej., como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, se puede utilizar cualquiera de los antibióticos disponibles comercialmente, p. ej., los aprobados por la FDA de EE. UU. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar, o haber identificado, que el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el sujeto está infectado, p. ej., en el espacio intraocular, con un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra además un medicamento anti-VEGF, p. ej., como se describe en el presente documento.

En este documento, la administración no se limita a ninguna vía de administración particular. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración puede ser por vía oral, tópica, intravítrea, intramuscular, subcutánea o intravenosa.

Debe entenderse que tanto el sumario anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente ejemplares y explicativos, y no son restrictivos de la presente invención.

5 Breve descripción de los dibujos/figuras

La Figura 1 ilustra la sensibilidad de *Bacillus megaterium* a varios agentes antimicrobianos.

La Figura 2 ilustra que un tratamiento con antibióticos es capaz de cambiar la patología drusenoidal inducida por bacterias en los tejidos de la retina de los monos.

10 La Figura 3 muestra que el compuesto 9 y los compuestos de referencia 1-8, 10-13 son eficaces para controlar el crecimiento de *Bacillus megaterium*. Condiciones de ensayo: 1 mg de compuesto, *B. megaterium*, en $1 \times 10^5/100\mu\text{L}$ en 15 mL de medio.

Descripción detallada de la invención

15 En diversas realizaciones, la presente divulgación se basa en parte en el descubrimiento inesperado de que el ambiente intraocular no es estéril y cierta microbiota intraocular puede ser causa patógena de AMD. A partir de este descubrimiento inicial, que se detalla en el documento WO2019080916 presentado como Solicitud PCT No. PCT/CN2018/112022, presentada el 26 de octubre de 2018, titulada METHODS AND COMPOSITIONS FOR ASSESSING AND TREATING INTRAOCULAR DISEASES AND DISORDERS, también se encontró que dichos microorganismos, p. ej., *Bacillus megaterium* (*B. megaterium*), cuando se administran vivos, pueden activar el sistema del complemento e inducir lesiones drusenoides en macacos in vivo. Además, matar o inhibir el crecimiento de tales microorganismos, tal como mediante la administración intravítrea de un antibiótico, vancomicina, puede dar como resultado una reducción del tamaño de la lesión drusenoidal en el tejido retiniano del macaco en comparación con el control. Véase también el Ejemplo 3 del presente documento. Estos datos y resultados establecen que los agentes capaces de matar o inhibir el crecimiento de tales microorganismos, tales como *Bacillus megaterium*, son útiles en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad.

25 Como se detalla en el documento WO2019080916 presentado como Solicitud PCT No. PCT/CN2018/112022, se llevaron a cabo análisis de secuenciación metagenómica en muestras de humor acuoso (AH) de 41 pacientes con cataratas (Cat), 20 con AMD, 18 con glaucoma (GLA), 9 con enfermedad de Betch (BD), 9 con síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) y 8 con endoftalmítis (EOS). Se identificaron 14 especies bacterianas como altamente enriquecidas en el AH de pacientes con AMD mediante análisis metagenómico. Mientras *P. acnes* fue el microorganismo más abundante en el AH de pacientes con AMD, *Bacillus licheniformis* (*B. licheniformis*) y *Bacillus megaterium* (*B. megaterium*) fueron las especies más enriquecidas, entre las 14 específicas de AMD, en muestras de AH de AMD. Luego, los presentes inventores llevaron a cabo un análisis de PCR para investigar si las 14 bacterias específicas de AMD podían detectarse en los tejidos duros o blandos de las drusas, en comparación con los tejidos retinianos no drusos de 6 portaobjetos oculares archivados de pacientes con AMD. Los resultados mostraron que sólo se pudieron detectar 8 bacterias, entre las cuales *P. acnes* fue la especie más abundante y *B. megaterium* fue la única especie enriquecida en drusas blandas. La abundancia relativa de *P. acnes* fue comparable en los tejidos lesionados con drusas duras, drusas blandas y AMD seca en comparación con los tejidos retinianos sin lesiones y sin drusas. La abundancia relativa de *B. megaterium* se elevó ~ 18 veces en las drusas blandas, pero no en las lesiones de AMD, en comparación con los tejidos sin drusas ni lesiones. Estos datos sugieren un posible papel de *B. megaterium* en la formación de drusas y la patogénesis de la AMD.

45 Estudios anteriores demuestran que las drusas contienen una variedad de componentes del complemento y polisacáridos además de muchas otras proteínas. Además, los componentes de las drusas activan los inflammasomas y promueven la expresión de IL-1 β e IL-18. Por lo tanto, los presentes inventores examinaron primero si *B. megaterium*, como componente de las drusas, fue capaz de inducir la activación del sistema del complemento y promover la secreción de IL-1 β e IL-18, por células de epitelitis pigmentaria aguda de la retina-19 (ARPE19) in vitro. Los presentes inventores encontraron que *B. megaterium*, pero no *P. acnes*, aumentó significativamente la piroptosis de las células del RPE de una manera dependiente del tiempo. La activación del sistema del complemento fue confirmada por la producción de la forma activa de la proteína C5A. Ambas bacterias indujeron la secreción de proteínas CFH secretadas por la célula ARPE19, mientras que la inducción de CFH fue más profunda por *B. megaterium* que por *P. acnes*. Como resultado de la piroptosis, la infección in vitro de *B. megaterium*, pero no *P. acnes*, condujo a la secreción de IL-1 β e IL-18 activas por las células del RPE. Estos resultados indican que la infección de *B. megaterium* puede conducir a una inflamación que se encuentra de manera similar en las drusas blandas.

55 Los presentes inventores probaron a continuación si *B. megaterium* fue capaz de inducir inflamación in vivo. El macaco primate no humano (*Macaca fascicularis*) como sistema modelo considerando la anatomía ocular y el entorno intraocular compartido por seres humanos y macacos. La infección de la bacteria *P. acnes* viva o la inoculación de sus proteínas inactivadas por sonicación en el ojo, así como la bacteria *B. licheniformis* viva o la inoculación de sus proteínas inactivadas por sonicación en el ojo no indujeron una inflamación intraocular significativa. Sin embargo, la infección de *B. megaterium* viva pero no sus proteínas en el ojo provocó una profunda inflamación intraocular. La

inflamación intraocular inducida por *B. megaterium* viva se caracterizó por la elevación de TNFA e IL6 pero no de la expresión de IFNG e IL17A. Es importante destacar que solo *B. megaterium* viva fue capaz de activar el sistema del complemento, incluidos C5A y CFH, e inducir citoquinas piroptóticas IL-1 β e IL-18 in vivo. Las bacterias permanecieron vivas en los ojos después de que se inició la inflamación, lo que sugiere que la inflamación intraocular puede ser de naturaleza duradera. En conjunto, nuestros datos demuestran que la infección de *B. megaterium* puede activar el sistema del complemento e inducir piroptosis de las células oculares in vitro e in vivo.

Sin desear ligarse a teorías, el hecho de que bacterias tales como *B. megaterium* ubicada en las drusas y la respuesta inmune mediada por el complemento local activada puede explicar la formación de drusas diversificadas entre el RPE y la membrana de Bruch. Las principales proteínas encontradas en las drusas, incluidos componentes del complemento tales como C1Q y la inmunoglobulina, son todos agentes antiinfecciosos de primera línea. Recientemente se ha demostrado que otras proteínas de las drusas, tales como la vitronectina y la apolipoproteína E, son todas agentes antiinfecciosos. Por lo tanto, la formación de drusas es muy posible la respuesta clave de la retina envejecida para controlar los patógenos bacterianos infiltrados. Debido a la diversidad de bacterias, la forma y el tamaño de las drusas pueden variar. En el caso de las drusas duras, donde la infección puede desaparecer, las drusas desaparecerán. Sin embargo, ciertos patógenos como *B. megaterium* inducirán la activación a largo plazo de las respuestas inmunes en las drusas blandas y darán como resultado el daño de las células y fotorreceptores del RPE. La activación de la inflamación de los macrófagos y la piroptosis de las células del RPE son respuestas protectoras contra la infección local, lo que es consistente con el hallazgo anterior de que la activación del inflamasoma mediada por NLRP3 y la producción de IL-18 protegen a la retina de la neovascularización.

Sin desear ligarse a teorías, la etiología infecciosa de la AMD también es consistente con las conclusiones alcanzadas por todos los estudios genéticos. Por ejemplo, un CFH defectuoso, el regulador negativo de la activación del complemento inducido por la infección por *B. megaterium*, dará lugar a una activación no controlada del complemento. Una HTRA1 defectuosa, la proteasa que produce la forma activa de la citoquina inmunosupresora TGF- β , dará como resultado una disminución de las proteínas locales de la familia TGF- β . Ambas variaciones genéticas pueden provocar una desregulación de las respuestas antiinfecciosas locales que dañan las células y los fotorreceptores del RPE.

Además, la posible diferencia en la microbiota patógena encontrada en las drusas puede explicar la asociación de diversos factores de riesgo genéticos con diferentes grupos étnicos (p. ej., caucásicos frente a asiáticos). Por lo tanto, la evidencia muestra que la etiología infecciosa de la AMD es un mecanismo por el cual se inicia la patología temprana de la AMD en los ancianos.

En resumen, en diversas realizaciones, los presentes inventores muestran que matar y/o inhibir el crecimiento de microorganismos puede tratar y/o prevenir la AMD, tal como la degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas, incluyendo drusas duras, drusas blandas, drusas mixtas y/o drusas degradadas, por ejemplo, degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas blandas.

Compuestos

En algunas realizaciones, la presente divulgación se dirige a diversos compuestos y/o composiciones que comprenden compuestos que pueden matar o inhibir el crecimiento de microorganismos relacionados con la AMD, tales como *Bacillus megaterium*.

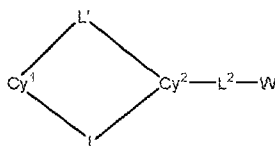
Los compuestos del presente documento normalmente tienen actividad antibacteriana por sí mismos o en combinación con otro agente. Los compuestos de la presente invención pueden ser bactericidas o bacteriostáticos. Para realizaciones de la presente invención se pueden usar diversos compuestos que se sabe que tienen actividades antibacterianas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos del presente documento pueden incluir cualquiera de los alcoholes, compuestos fenólicos, aminas, sulfonamidas, quinolonas, antraquinonas y/o compuestos relacionados con el ácido benzoico que se sabe que tienen actividades antibacterianas. Ejemplos no limitantes de compuestos útiles incluyen ácido benzoico, alcohol bencílico, cumarinas, catecoles, polifenoles, calconoides (incluyendo licocalconas), etc., estilbenos tales como resveratrol, isoresveratrol, etc., ácidos fenólicos, tales como ácido p-hidroxibenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido protocatéuico, ácido gálico, ácido vanílico, ácido siríngico, ácido cinámico, ácidos cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido clorogénico, ácidos sinápicos, etc., flavonoides como catequina, narigenina, quercetina, rutina, crisina, etc., taninos, tales como ácido elágico, y sus ésteres y glucósidos.

Los compuestos del presente documento se caracterizan típicamente por ciertos grupos funcionales presentes en sus estructuras moleculares. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos del presente documento se caracterizan por tener un grupo hidroxilo alcohólico, un grupo hidroxilo fenólico y/o un grupo ácido carboxílico, o derivados de los mismos tales como ésteres, amidas, carbonatos, carbamatos, sulfonatos, glucósidos, etc. En algunas realizaciones, los compuestos con un grupo amino, un grupo sulfonamida, un grupo tiol y/o un grupo sulfóxido o sulfona también pueden ser útiles para las composiciones y métodos del presente documento.

Los compuestos del presente documento pueden tener una estructura central policíclica, una estructura central bicíclica o una estructura central monocíclica, cada una de las cuales puede sustituirse con diversos grupos como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, los compuestos del presente documento se pueden caracterizar por tener una Fórmula I, o

una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma:



Fórmula I

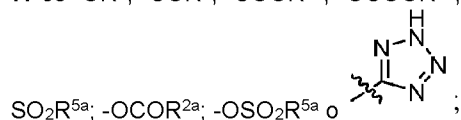
5 Para evitar dudas, en la Fórmula I, la estructura cíclica Cy^1 está conectado con otra estructura cíclica Cy^2 , que puede ser igual o diferente, a través de dos grupos enlazantes, L y L', que forman una estructura de anillo adicional entre Cy^1 y Cy^2 . Debe entenderse que tanto Cy^1 como Cy^2 son por separado una estructura de anillo, que es independiente de L y L'.

10 En la Fórmula I, Cy^1 y Cy^2 son cada uno independientemente un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., un anillo cicloalquilo C_{3-7}), un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, tal como un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., que tiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, O y S), un anillo arilo opcionalmente sustituido (p. ej., anillo arilo C_{6-10} (p. ej., fenilo)), o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como un anillo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros con uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, O y S);

15 L y L' son cada uno independientemente nulo o un grupo enlazante (p. ej., descrito en el presente documento); tal como se utiliza en el presente documento, el término "grupo enlazante" no está restringido a ningún tipo particular de grupo enlazante. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el conector también puede formar una estructura de anillo con uno de los restos a los que está unido, por ejemplo, L y Cy^1 puede formar una estructura de anillo independiente de Cy^2 ;

20 L^2 es nulo, un alquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un heteroalquileo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenileno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquilileno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquileno C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, un heteroarileno opcionalmente sustituido o un heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

W es $-OR^1$; $-COR^2$; $-COOR^{1a}$; $-OCOOR^{1a}$; $-NR^3R^4$; $-CONR^{3a}R^{4a}$; $-CONR^{3b}R^{4b}$; $-SO_2NR^{3c}R^{4c}$; $-OSO_2NR^{3d}R^{4d}$; $-SR^5$; -



en donde:

R^1 y R^{1a} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilileno opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

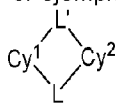
30 R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, $-COR^{2b}$, $-SO_2R^{5b}$, opcionalmente alquilo C_{1-6} sustituido, opcionalmente alquenilo C_{2-6} sustituido, opcionalmente alquilileno C_{2-6} sustituido, opcionalmente cicloalquilo C_{3-6} sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

35 R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^5 , R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno, $-OH$, $-NR^{3e}R^{4e}$, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquilileno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; y

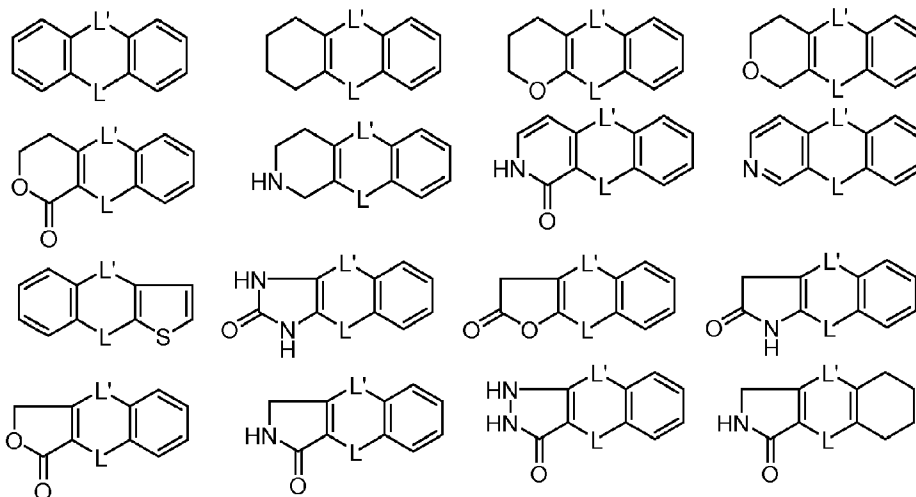
40 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} y R^{4e} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquilileno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R^{3a} y R^{4a} , R^{3b} y R^{4b} , R^{3c} y R^{4c} , R^{3d} y R^{4d} , o R^{3e} y R^{4e} , junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.

45 Cy^1 y Cy^2 en la Fórmula I pueden ser un sistema de anillos aromático o no aromático y, en algunos casos, puede incluir heteroátomos. En realizaciones preferidas, al menos uno de Cy^1 y Cy^2 en la Fórmula I es un anillo arilo o heteroarilo, tal como un anillo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros

opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Cy¹ y Cy² son tales que la estructura central de la



Fórmula I, la estructura de sin mostrar sustituyentes opcionales, puede ser cualquiera de las siguientes:

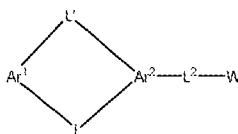


5

en donde L²-W puede unirse al anillo izquierdo o derecho, en L y L' pueden ser cualquiera de los descritos en el presente documento y en el presente documento se describen sustituyentes adecuados para los anillos.

En algunas realizaciones, tanto Cy¹ como Cy² en la Fórmula I pueden ser un anillo arilo o heteroarilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I puede tener una Fórmula I-1:

10

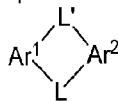


Fórmula I-1

En algunas realizaciones, Ar¹ y Ar² en la Fórmula I-1 son cada uno independientemente un anillo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Ar¹ y Ar² en la Fórmula I-1 son cada uno independientemente un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Ar¹ y Ar² en la Fórmula I-1 son cada uno independientemente un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, un anillo tienilo opcionalmente sustituido, un anillo furanilo opcionalmente sustituido, un anillo piridilo opcionalmente sustituido o un anillo pirimidinilo opcionalmente sustituido.

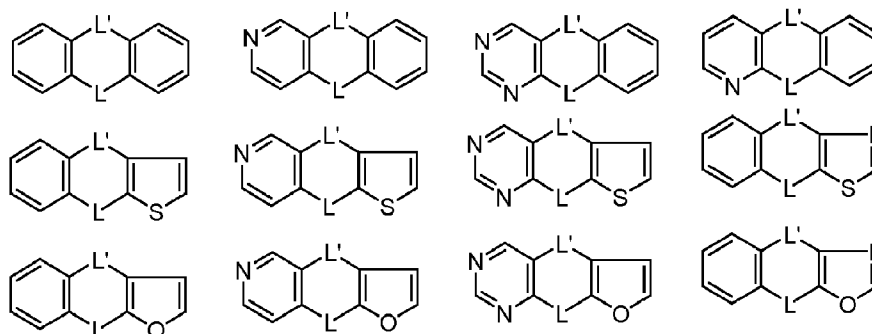
15

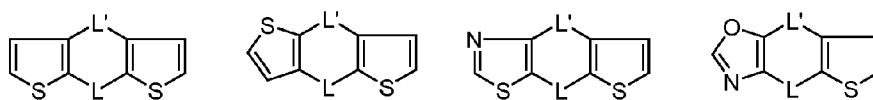
La Fórmula I-1 normalmente tiene una estructura central policíclica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Ar¹ y Ar²



son tales que la estructura central de la Fórmula I-1, sin mostrar sustituyentes opcionales, puede ser cualquiera de las siguientes:

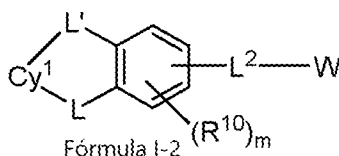
20





en donde L²-W puede unirse al anillo izquierdo o derecho, en donde L y L' se definen en el presente documento y en el presente documento se describen sustituyentes adecuados para los anillos.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I puede tener una Fórmula I-2:



5

en donde:

m es 0, 1, 2 ó 3,

R¹⁰ en cada aparición es independientemente halógeno, L²-W, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o dos R¹⁰ adyacentes, o un R¹⁰ y L o L', junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

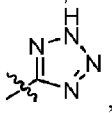
10

en donde -L²-W en cada aparición se selecciona de forma independiente; y

15

L² en cada aparición es independientemente nulo, un alqueno C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un heteroalqueno C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, un heteroarileno opcionalmente sustituido o un heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; y W en cada aparición es independientemente -OR¹; -COR²; -COOR^{1a}; -OCOOR^{1a}; -NR³R⁴; -CONR^{3a}R^{4a}; -OCONR^{3b}R^{4b}; -SO₂NR^{3c}R^{4c}; -

20

OSO₂NR^{3d}R^{4d}; -SR⁵; -SO₂R^{5a}; -OCOR^{2a}; -OSO₂R^{5a} o  en donde R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R⁵, R^{5a} y R^{5b} se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula I.

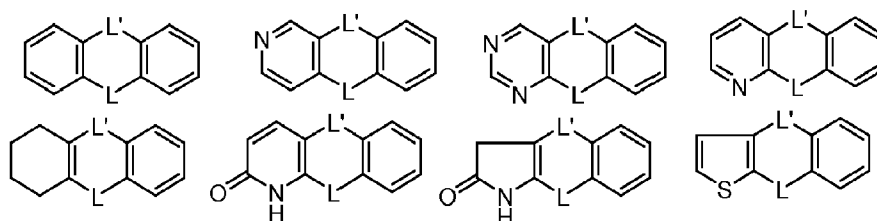
Cabe señalar que cada caso de la unidad estructural -L²-W y -L²-W se seleccionan de forma independiente y pueden ser iguales o diferentes.

25

En algunas realizaciones, Cy¹ en la Fórmula I-2 es un anillo fenilo opcionalmente sustituido, un anillo de tienilo opcionalmente sustituido, un anillo de furanilo opcionalmente sustituido, un anillo de piridilo opcionalmente sustituido o un anillo de pirimidinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy¹ en la Fórmula I-2 es un anillo cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico 4-7 opcionalmente sustituido con 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de N, O y S.

En algunas realizaciones, Cy¹ es tal que la estructura central de la Fórmula I-2 puede ser cualquiera de las siguientes:

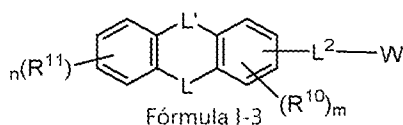
30



en donde -L²-W está unido al anillo fenilo derecho, L y L' se definen en el presente documento y los sustituyentes adecuados para los anillos se describen en el presente documento.

35

En realizaciones más preferidas, tanto Cy¹ y Cy² en la Fórmula I son anillos fenilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I-2 puede tener una Fórmula I-3:



en donde:

L, L', L², W, R¹⁰ y m se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula I-2,

n es 0, 1, 2 ó 3,

- 5 R¹¹ en cada aparición es independientemente halógeno, -L²-W, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o dos R¹¹ adyacentes, o un R¹¹ y L o L', junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; en donde L² y W se definen en el presente documento, véase, p. ej., para la Fórmula I-2, y -L²-W en cada aparición se selecciona de forma independiente.
- 10

- L y L' en la Fórmula I (p. ej., cualquiera de las Fórmulas I-1 a I-3) pueden ser independientemente nulos o un grupo enlazante. En algunas realizaciones, L y L' en la Fórmula I son cada uno independientemente nulo, -C(O)-, alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido, -O-, -S-, -NR¹⁰⁰⁻, -S(O)-, -SO₂-, -X¹-G¹-, -X²-G²-X^{2a}- o -CR¹⁰¹R¹⁰²⁻,
- 15

en donde:

X¹, X² y X^{2a} son independientemente alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido, -O-, -C(O)-, -S-, -NR^{100a-}, -S(O)-, -SO₂-, o -CR^{101a}R^{102a-};

- G¹ y G² son independientemente alqueno C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₄ opcionalmente sustituido, -C(O)-, -NR^{100a-}, -S(O)-, -SO₂-, o -CR^{101a}R^{102a-};
- 20

preferiblemente, en algunas realizaciones, -X¹-G¹- o -X²-G²-X^{2a}- no contienen un enlace O-N, S-S, S-N (distinto de SO₂-N), o -C(O)-S;

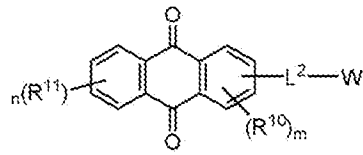
- R¹⁰⁰ y R^{100a} son cada uno independientemente un par solitario (según corresponda), hidrógeno, COR^{2c}-, -SO₂R^{5c}-, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R¹⁰⁰ o R^{100a} forman un anillo heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo R¹⁰ o R¹¹;
- 25

- R¹⁰¹, R^{101a}, R¹⁰² y R^{102a}, cuando están presentes, son cada uno independientemente hidrógeno, -OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, o R¹⁰¹ y R¹⁰², o R^{101a} y R^{102a}, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido; o uno de R¹⁰¹ y R¹⁰², o uno de R^{101a} y R^{102a} forma un anillo cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido junto con un grupo R¹⁰ o R¹¹; y
- 30
- 35

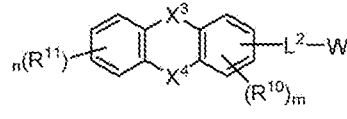
- R^{2c} y R^{5c} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.
- 40

- Cuando el grupo enlazante L o L' forma un doble enlace con uno de los carbonos del anillo, no puede ser CR¹⁰¹R¹⁰² con ambos R¹⁰¹ y R¹⁰² presentes, ya que la valencia del carbono excederá de 4. En tales casos, debe entenderse que uno de R¹⁰¹ y R¹⁰² está ausente y L o L' es CR¹⁰¹ o CR¹⁰² tal como se define en el presente documento. Cuando L o L' forman un doble enlace con uno de los carbonos del anillo, puede ser NR¹⁰⁰ con R¹⁰⁰ normalmente siendo una pareja solitaria. Otras situaciones similares en la presente divulgación deben entenderse de manera similar.
- 45

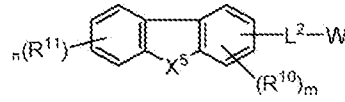
En algunas realizaciones, L y L' en la Fórmula I son cada uno independientemente nulo, -O-, -C(O)-, -S-, -NR¹⁰⁰⁻, -S(O)-, -SO₂-, o -CR¹⁰¹R¹⁰²⁻. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I tiene una fórmula según una cualquiera de I-4 a I-6:



Fórmula I-4



Fórmula I-5



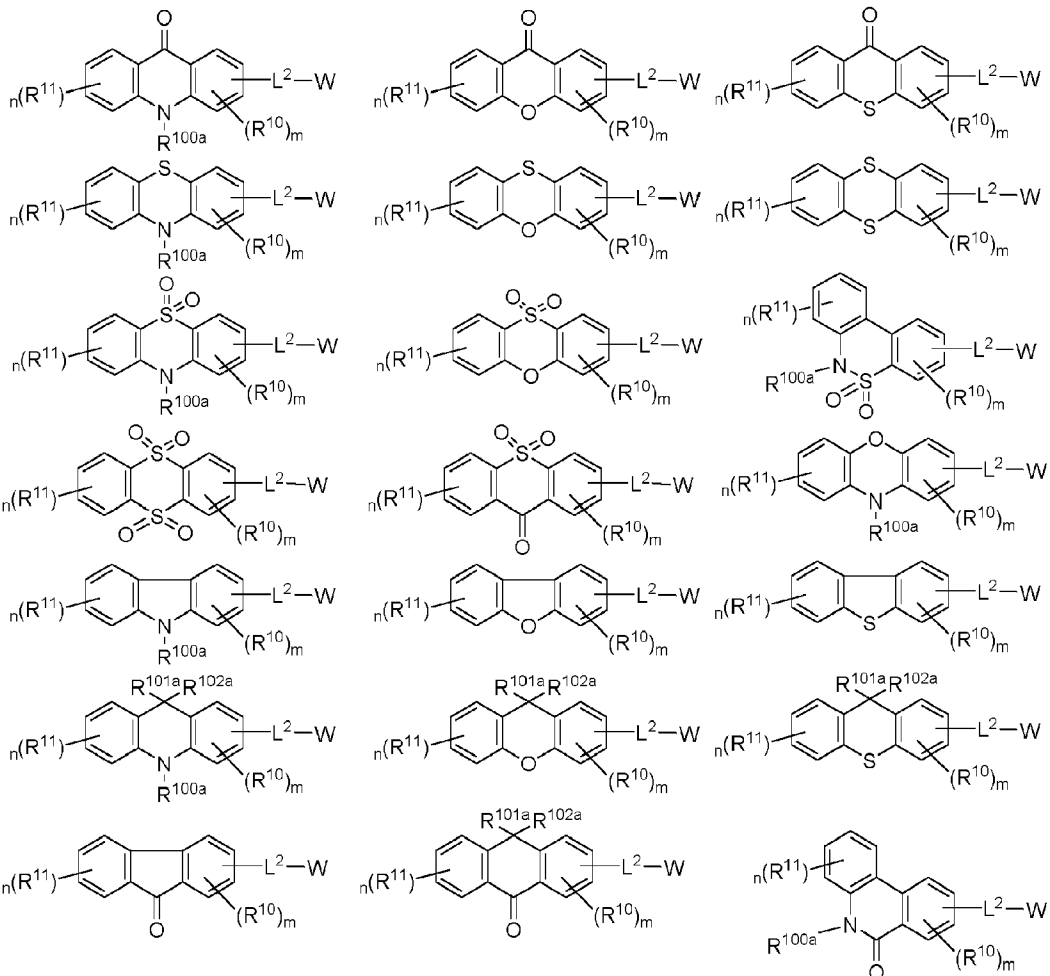
Fórmula I-6

en donde:

X³, X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente nulo, -O-, -C(O)-, -S-, -NR^{100a}-, -S(O)-, -SO₂-, o -CR^{101a}R^{102a}-; y R¹⁰, R¹¹, R^{100a}, R^{101a}, R^{102a}, W, L², m y n se definen en el presente documento.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula I-5, en donde X³ y X⁴ son cada uno independientemente -O-, -C(O)-, -S-, -NR^{100a}-, o -SO₂-. En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula I-6, en donde X⁵ es -O-, -C(O)-, -S-, -NR^{100a}- o -SO₂-. En algunas realizaciones, R^{100a} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I puede tener una estructura de una cualquiera de las siguientes:



10

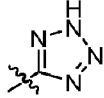
15

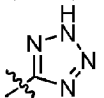
en donde R¹⁰, R¹¹, R^{100a}, R^{101a}, R^{102a}, W, L², m y n se definen en el presente documento, p. ej., en relación con cualquiera de las Fórmula I, cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como las Fórmulas I-1 a I-6, según corresponda.

L² en la Fórmula I (p. ej., cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como las Fórmulas

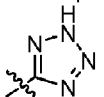
I-1 a I-6) normalmente es nulo, es decir, el grupo W está directamente unido a Cy². En algunas realizaciones, L² en la Fórmula I también puede ser un alquileo C₁₋₄, alquenileo C₂₋₄, alquinileo C₂₋₄ o heteroalquileo C₁₋₄. Por ejemplo, el grupo W se puede unir a Cy², a través de un grupo metileno o vinilo.

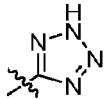
5 Varios grupos W son adecuados para compuestos de Fórmula I (p. ej., cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como Fórmulas I-1 a I-6). En realizaciones preferidas, el grupo W en cada aparición es

independientemente -OH, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄), -COOH, , -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquenilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), en donde cada uno de los alquilo C₁₋₄ está independientemente opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, W en la

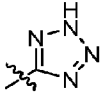
10 Fórmula I es -OH, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(Acetilo), -COOH, , o -O-C(O)-CH₃.

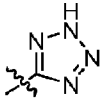
Como se describe en el presente documento, L²-W en algunas realizaciones se puede seleccionar como sustituyente de Cy¹ o Cy², tal como para Ar¹ o Ar². Cuando corresponda, L² en la Fórmula I, incluyendo cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como las Fórmulas I-1 a I-6, en cada aparición puede ser independientemente nulo, es decir, el grupo W está directamente unido a Cy¹ o Cy², tal como para Ar¹ o Ar², según corresponda, o a un alquileo C₁₋₄, alquenileo C₂₋₄, alquinileo C₂₋₄ o heteroalquileo C₁₋₄. Por ejemplo, el grupo W se puede unir a Cy¹ o Cy², tal como para Ar¹ o Ar², según corresponda, a través de un grupo metileno o vinilo. Cuando corresponda, W en la Fórmula I, incluyendo cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como la Fórmulas I-1 a I-6, en cada aparición puede ser independientemente -OH, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄),

20 -SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄), -COOH, , -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquenilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), en donde cada uno de los alquilo C₁₋₄ está independientemente opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, cada caso de W en la Fórmula I, cuando corresponda, puede

ser -OH, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(Acetilo), -COOH, , o -O-C(O)-CH₃.

25 Varios grupos pueden ser adecuados para R¹⁰ y R¹¹ en cualquiera de las Fórmula I aplicables (p. ej., cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como las Fórmulas I-2 a I-6, según corresponda). En algunas realizaciones, cada uno de R¹⁰ y R¹¹ en cada aparición puede ser independientemente F; Cl; -OH; -NH₂; -

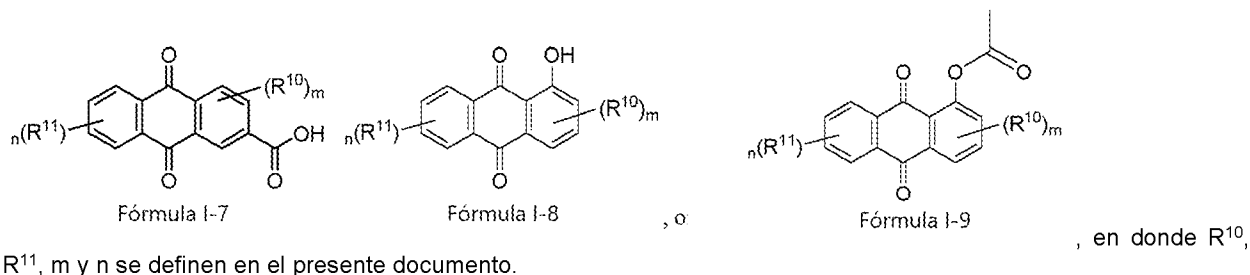
SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄); -COOH; ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquenilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; o alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, cada uno de R¹⁰ y R¹¹ en cada aparición puede ser independientemente -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -

35 SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄); -COOH; ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquenilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄; o alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, uno o más casos de R¹⁰ y/o una o más casos de R¹¹ se pueden seleccionar independientemente L²-W como se describe en el presente documento.

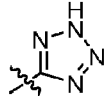
Normalmente, m, según corresponda, es 0, 1 ó 2; preferiblemente, 1.

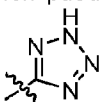
Normalmente, n, según corresponda, es 0, 1, 2 ó 3; preferiblemente, 1 ó 2.

En algunas realizaciones preferidas, el compuesto de Fórmula I tiene una fórmula I-7, I-8 o I-9:

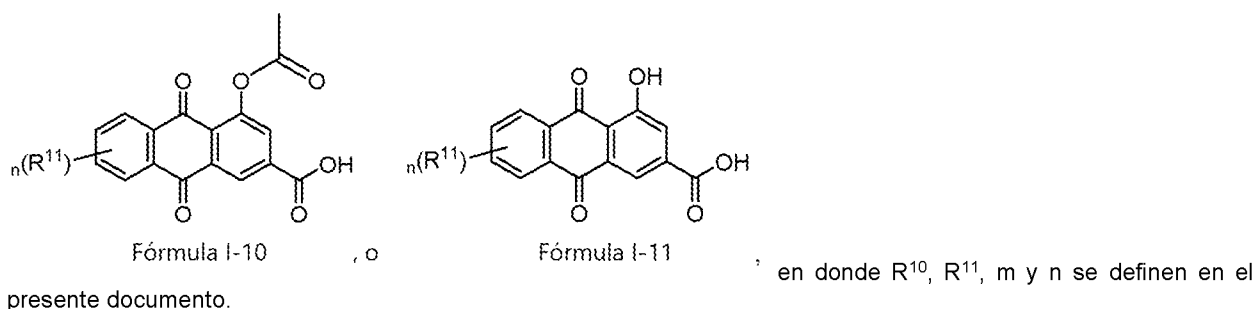


En algunas realizaciones, en las Fórmulas I-7 a I-9, cada uno de R¹⁰ y R¹¹ en cada aparición puede ser

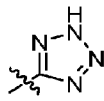
5 independientemente F; Cl; -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoílo C₁₋₄); -COOH; ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alqueno C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; o alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, cada uno de R¹⁰ y R¹¹ en cada aparición puede ser independientemente -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -

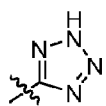
15 SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoílo C₁₋₄); -COOH; ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alqueno C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄; o alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, uno o más casos de R¹⁰ y/o uno o más casos de R¹¹ se pueden seleccionar independientemente L^{2-W} como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, m en las Fórmulas I-7 a I-9 es 1, y n en las Fórmulas I-7 a I-9 es 1 ó 2.

En algunas realizaciones preferidas, el compuesto de Fórmula I tiene la Fórmula I-10 o I-11:



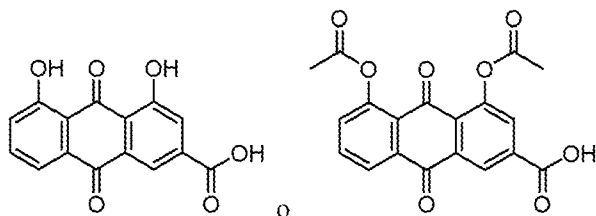
En algunas realizaciones, R¹¹ en cada aparición puede ser independientemente F; Cl; -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -

25 SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoílo C₁₋₄); -COOH; ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alqueno C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; o alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, R¹¹ en cada aparición es independientemente -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoílo C₁₋₄); -COOH;



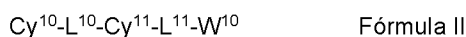
; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alqueno C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄; o alcoxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, n en las Fórmulas I-10 a I-11 es 0, 1 ó 2, preferiblemente, 1 ó 2.

En algunas realizaciones específicas, el compuesto de Fórmula I puede ser



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos del presente documento se pueden caracterizar por tener una Fórmula II, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma:



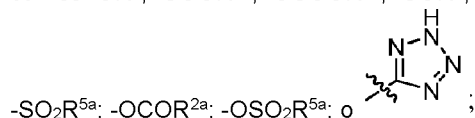
en donde:

- 10 Cy¹⁰ y Cy¹¹ son cada uno independientemente un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido (p. ej., anillo cicloalquilo C₃₋₇), un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido (p. ej., un anillo heterocíclico de 4-7 miembros), un anillo arilo opcionalmente sustituido (p. ej., un anillo arilo C₆₋₁₀), un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., anillo heteroarilo de 5-10 miembros), o una estructura de anillos opcionalmente sustituidos que comprende un anillo cicloalquilo o un anillo heterocíclico y un anillo arilo o heteroarilo, en donde la estructura de anillos puede ser un anillo condensado o conectado de otra manera;

- 15 L¹⁰ es nulo o un grupo enlazante;

L¹¹ es nulo, un alquilenos C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilenos C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, un heteroarileno opcionalmente sustituido o un heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

- 20 W¹⁰ es -OR¹; -COOR^{1a}; -OCOOR^{1a}; -COR²; -NR³R⁴; -CONR^{3a}R^{4a}; -OCONR^{3b}R^{4b}; -SO₂NR^{3c}R^{4c}; -OSO₂NR^{3d}R^{4d}; -SR⁵;



en donde:

- 25 R¹ y R^{1a} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

- 30 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, -COR^{2b}, -SO₂R^{5b}, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, o R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

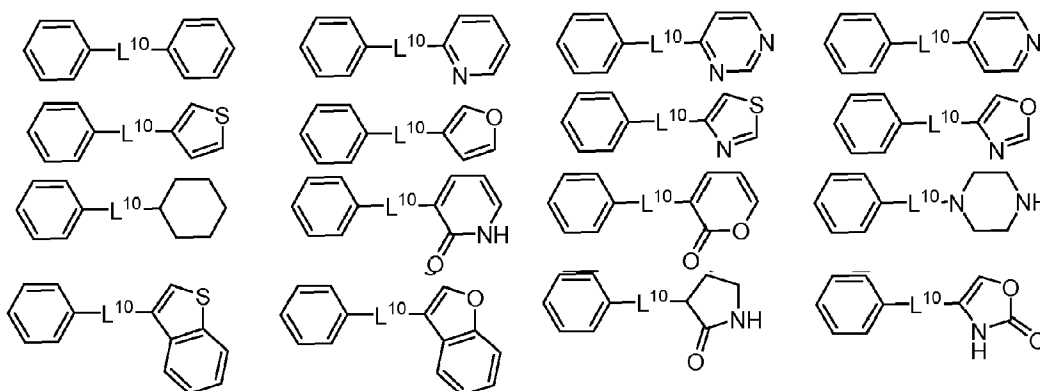
- 35 R², R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno, -OH, -NR^{3e}R^{4e}, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; y

- 40 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d} y R^{4e} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R^{3a} y R^{4a}, R^{3b} y R^{4b}, R^{3c} y R^{4c}, R^{3d} y R^{4d}, o R^{3e} y R^{4e}, junto

con los átomos a los que están unidos forman un heterociclillo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.

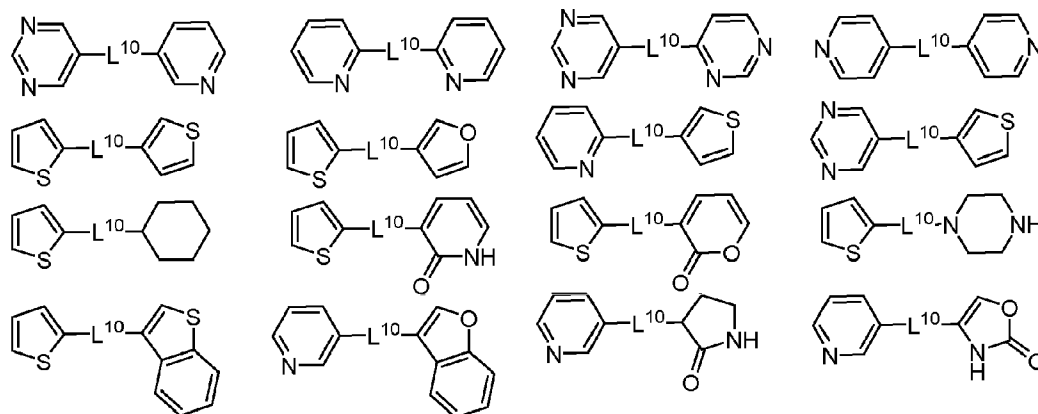
En algunas realizaciones, en la Fórmula II, al menos uno de Cy^{10} y Cy^{11} es un anillo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Cy^{11} es un anillo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. Cuando Cy^{11} es un anillo arilo o heteroarilo bicíclico o policíclico, $L^{10}-Cy^{10}$ y $L^{11}-W^{10}$ se pueden conectar de forma independiente a Cy^{11} a través de cualquiera de los anillos. En algunas realizaciones, Cy^{11} puede tener una estructura de anillos condensados que comprende un anillo arilo o heteroarilo y una estructura de anillo cicloalquilo o heterocíclico. En tales realizaciones, Cy^{11} se puede conectar a $L^{10}-Cy^{10}$ y $L^{11}-W^{10}$ a través del anillo arilo o heteroarilo y la estructura de anillo cicloalquilo o heterocíclico; o alternatively, uno de $L^{10}-Cy^{10}$ y $L^{11}-W^{10}$ está conectado a Cy^{11} a través del anillo arilo o heteroarilo y el otro de $L^{10}-Cy^{10}$ y $L^{11}-W^{10}$ está conectado a Cy^{11} a través de la estructura de anillo cicloalquilo o heterocíclico.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene al menos un anillo fenilo, que puede tener la siguiente estructura central como $Cy^{10}-L^{10}-Cy^{11}$:



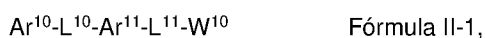
en donde Cy^{10} puede ser el anillo izquierdo o el anillo derecho en los dibujos anteriores, es decir, los dibujos no se limitan a una dirección particular, en donde $L^{11}-W^{10}$ puede estar conectado al anillo izquierdo o derecho, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II puede tener la siguiente estructura central como $Cy^{10}-L^{10}-Cy^{11}$:



en donde Cy^{10} puede ser el anillo izquierdo o el anillo derecho en los dibujos anteriores, es decir, los dibujos no se limitan a una dirección particular, en donde $L^{11}-W^{10}$ puede estar conectado al anillo izquierdo o derecho, ambos de los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

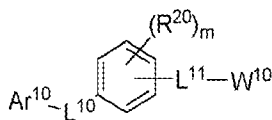
En algunas realizaciones, tanto Cy^{10} como Cy^{11} en la Fórmula II son un anillo arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene una Fórmula II-1:



en donde Ar^{10} y Ar^{11} son cada uno independientemente un anillo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Ar^{10} y Ar^{11} en la Fórmula II-1 son cada uno independientemente un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Ar^{10} y Ar^{11} en la Fórmula II-1 son cada uno independientemente un anillo fenilo opcionalmente sustituido, un anillo tienilo opcionalmente sustituido, un anillo furanilo opcionalmente sustituido, un anillo piridilo opcionalmente sustituido o un anillo pirimidinilo opcionalmente sustituido. En algunas

realizaciones, uno de Ar¹⁰ y Ar¹¹ en la Fórmula II-1 es un anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, por ejemplo, en algunas realizaciones, Ar¹¹ puede ser un anillo de arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido.

5 En algunas realizaciones, Cy¹¹ en la Fórmula II es un anillo fenilo. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene una Fórmula II-2:



Fórmula II-2

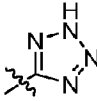
en donde Ar¹⁰, L¹⁰, L¹¹ y W¹⁰ se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula II-1,

m es 0, 1, 2 ó 3,

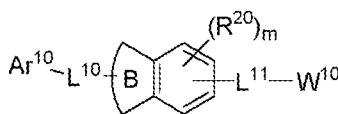
10 R²⁰ en cada aparición es independientemente halógeno, -L¹¹-W¹⁰, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o dos R²⁰ adyacentes, o un R²⁰ y L¹⁰ o L¹¹, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 en donde -L¹¹-W¹⁰ en cada aparición se selecciona de forma independiente;

20 en donde L¹¹ en cada aparición es independientemente nulo, un alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenileno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinileno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquileo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, un heteroarileno opcionalmente sustituido o un heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; y W¹⁰ en cada aparición es independientemente -OR¹; -COR²; -COOR^{1a}; -OCOOR^{1a}; -NR³R⁴; -CONR^{3a}R^{4a}; -OCONR^{3b}R^{4b}; -

SO₂NR^{3c}R^{4c}; -OSO₂NR^{3d}R^{4d}; -SR⁵; -SO₂R^{5a}; -OCOR^{2a}; -OSO₂R^{5a} o , en donde R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R^{2b}, R³, R⁴, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e}, R⁵, R^{5a} y R^{5b} son como se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula II. Cabe señalar que cada caso de la unidad estructural -L¹¹-W¹⁰ y L¹¹-W¹⁰ se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes.

25 En algunas realizaciones, Cy¹¹ en la Fórmula II es un anillo benzocondensado. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene una Fórmula II-3:



Fórmula II-3

en donde Ar¹⁰, L¹⁰, L¹¹, y W¹⁰ se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula II-1,

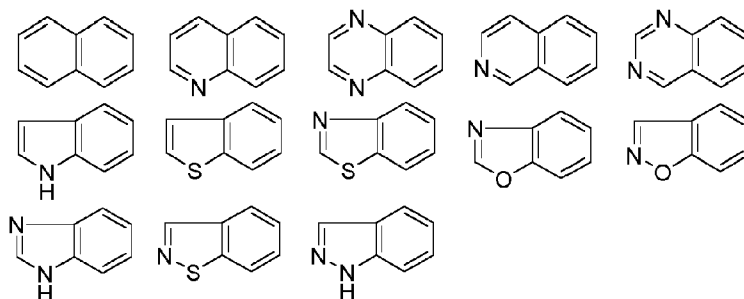
m es 0, 1, 2 ó 3,

30 R²⁰ en cada aparición es independientemente halógeno, -L¹¹-W¹⁰, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o dos R²⁰ adyacentes, o un R²⁰ y L¹⁰ o L¹¹, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 en donde L¹¹ y W¹⁰ se definen en el presente documento, véase, p. ej., Fórmula II-2, y -L¹¹-W¹⁰ en cada aparición se selecciona de forma independiente; y

el anillo B es un anillo cicloalquilo de 4 a 7 miembros, un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros, un anillo de fenilo, un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, Cy¹¹ en la Fórmula II es un anillo arilo o heteroarilo bicíclico benzocondensado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Cy¹¹ en Fórmula II puede tener la siguiente estructura central:

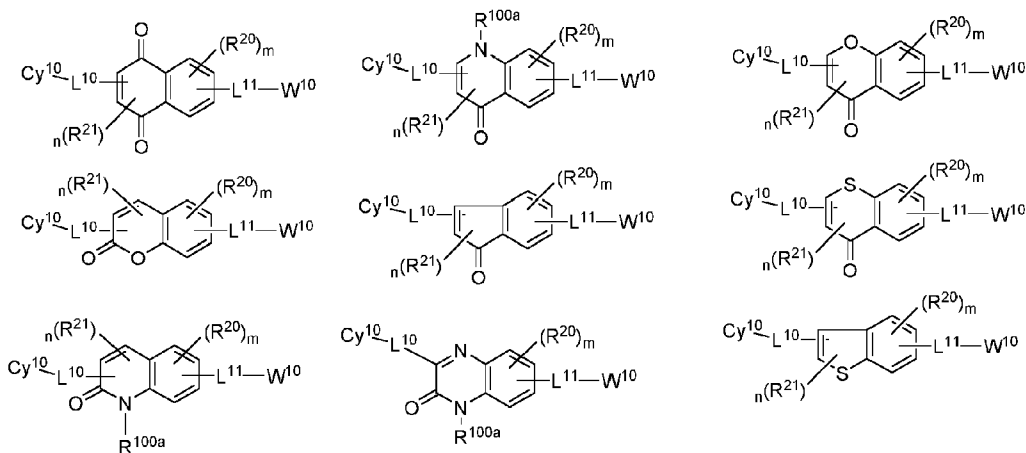


5

en donde L¹⁰-Cy¹⁰ y L¹¹-W¹⁰ se puede conectar de forma independiente a Cy¹¹ a través de cualquiera de los dos anillos, en donde el anillo fenilo puede estar opcionalmente sustituido con 1-3 grupos R²⁰ definidos en este documento. Por ejemplo, en el caso del anillo de benzotiofeno, en algunas realizaciones, L¹⁰-Cy¹⁰ puede estar unido al anillo de tiofeno mientras que L¹¹-W¹⁰ puede estar unido al anillo de fenilo, o viceversa, y en algunos casos, tanto L¹⁰-Cy¹⁰ como L¹¹-W¹⁰ pueden estar unidos al mismo anillo, tal como el anillo de fenilo.

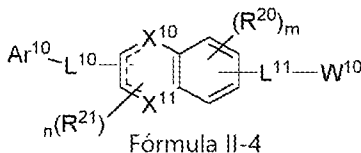
10

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II puede tener una estructura de cualquiera de las siguientes:



15 en donde: Cy¹⁰, L¹⁰, R²⁰, m, R²¹, n, R^{100a}, L¹¹ y W¹⁰ se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula II y las subfórmulas del presente documento, tales como las Fórmulas II-3. En algunas realizaciones, Cy¹⁰ es Ar¹⁰ tal como se define para la Fórmula II-3.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II-3 puede tener la Fórmula II-4:



20 en donde:

Ar¹⁰, L¹⁰, R²⁰, m, L¹¹ y W¹⁰ se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula II-3,

n es 0 ó 1,

R²¹ en cada aparición es independientemente halógeno, oxo, -L¹¹-W¹⁰, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquínilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; en donde L¹¹ y W¹⁰ se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula II-2, y -L¹¹-W¹⁰ en cada aparición se selecciona de forma independiente;

25

X¹⁰ y X¹¹ son cada uno independientemente nulo, -O-, -C(O)-, -S-, -NR^{100a}-, -S(O)-, o -CR^{101a}R^{102a}-, según lo permita

la valencia;

en donde R^{100a} es un par solitario (según corresponda), hidrógeno, COR^{2c} , $-SO_2R^{5c}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R^{100a} forma un anillo heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo R^{20} o R^{21} ;

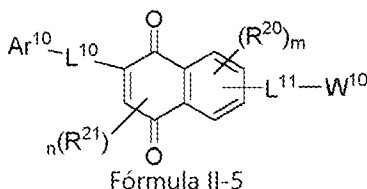
R^{101a} y R^{102a} , cuando están presentes, son cada uno independientemente hidrógeno, $-OH$, halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, grupo amino opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R^{101a} y R^{102a} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido; o uno de R^{101a} y R^{102a} forma un anillo cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido junto con un grupo R^{20} o R^{21} ; y

R^{2c} y R^{5c} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

o R^{20} o R^{21} y L^{10} , X^{10} o X^{11} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Cuando X^{10} o X^{11} forma un doble enlace con uno de los carbonos del anillo, no puede ser $CR^{101a}R^{102a}$ con ambos R^{101a} y R^{102a} presentes, ya que la valencia del carbono excederá de 4. En tales casos, debe entenderse que uno de R^{101a} y R^{102a} está ausente y X^{10} o X^{11} es CR^{101a} o CR^{102a} tal como se define en el presente documento. Cuando X^{10} o X^{11} forma un doble enlace con uno de los carbonos del anillo, puede ser NR^{100a} con R^{100a} normalmente siendo una pareja solitaria.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II tiene la Fórmula II-5:



en donde: Ar^{10} , L^{10} , R^{20} , m , R^{21} , n , L^{11} y W^{10} se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula II-4.

Cy^{10} y Cy^{11} en la Fórmula II (p. ej., subfórmulas descritas en el presente documento, tales como las Fórmulas II-1 a II-4) se pueden conectar directamente o mediante varios grupos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, L^{10} en la Fórmula II (p. ej., las Fórmulas II-1 a II-5) es nulo, $-C(O)-$, alqueno C_{1-4} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-4} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, $-O-$, $-S-$, $-NR^{100-}$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-X^1-G^1-$, $-X^2-G^2-X^{2a-}$, $-X^{12}-G^{10-}$, $-X^{13}-G^{11}-X^{13a-}$, o $-CR^{101}R^{102-}$,

en donde:

X^1 , X^2 y X^{2a} son independientemente alqueno C_{1-4} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-4} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-NR^{100a-}$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ o $-CR^{101a}R^{102a-}$;

G^1 y G^2 son independientemente alqueno C_{1-4} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-4} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, $-C(O)-$, $-NR^{100a-}$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ o $-CR^{101a}R^{102a-}$;

preferiblemente, en algunas realizaciones, $-X^1-G^1-$ o $-X^2-G^2-X^{2a-}$ no contienen O-N, S-S, S-N (excepto el enlace SO_2-N), o el enlace $-C(O)-S$;

X^{12} , X^{13} y X^{13a} son independientemente alqueno C_{1-4} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-4} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, fenileno opcionalmente sustituido, heteroarileno de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-NR^{100a-}$,

S(O)-, -SO₂- o -CR^{101a}R^{102a}-; y G¹⁰ y G¹¹ son independientemente -X¹-G¹- o -X²-G²-X^{2a}-;

en algunas realizaciones, preferiblemente, -X¹²-G¹⁰- o -X¹³-G¹¹-X^{13a}- no contienen O-O, O-N, S-S, S-N (excepto el enlace SO₂-N), o el enlace -C(O)-S o tres (o más) heteroátomos consecutivos, con excepción de O-SO₂-O, O-SO₂-N y N-SO₂-N;

5 R¹⁰⁰ y R^{100a} son cada uno de ellos independientemente pares solitarios (según corresponda), hidrógeno, COR^{2c}, -SO₂R^{5c}, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

10 R¹⁰¹, R^{101a}, R¹⁰² y R^{102a} son cada uno independientemente hidrógeno, -OH, halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R¹⁰¹ y R¹⁰², o R^{101a} y R^{102a}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido.

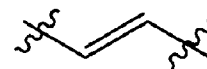
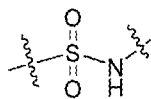
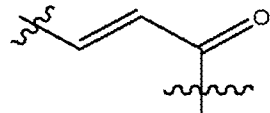
15 En algunas realizaciones, L¹⁰ en la Fórmula II puede ser nulo, y Cy¹⁰ está directamente relacionado con Cy¹¹. En algunas realizaciones, L¹⁰ en la Fórmula II puede ser nulo, -O-, -C(O)-, -S-, -NR¹⁰⁰-, -S(O)-, -SO₂- o -CR¹⁰¹R¹⁰²-. En algunas realizaciones, L¹⁰ en la Fórmula II puede ser -X¹-G¹- o -X²-G²-X^{2a}-, en donde: X¹, X² y X^{2a} son independientemente -O-, -C(O)-, -S-, -NR^{100a}-, -S(O)-, -SO₂- o -CR^{101a}R^{102a}-; y G¹ y G² son independientemente -C(O)-, -NR^{100a}-, -S(O)-, -SO₂- o -CR^{101a}R^{102a}-.

20 En algunas realizaciones, L¹⁰ en la Fórmula II puede ser -X¹²-G¹⁰-. En algunas realizaciones, X¹² es alqueno C₂₋₄



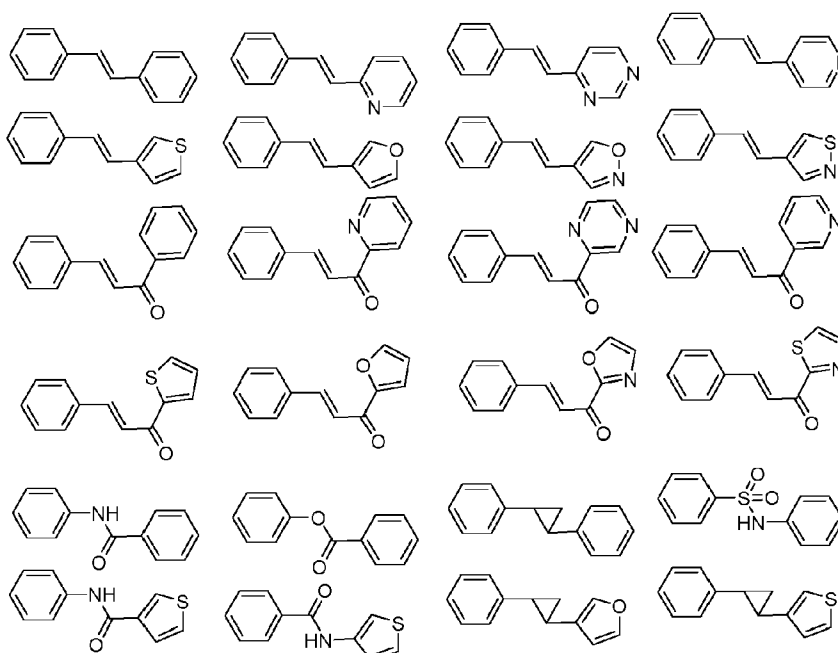
opcionalmente sustituido, preferiblemente, y G¹⁰ es -X¹-G¹- o -X²-G²-X^{2a}-; en donde: X¹, X² y X^{2a} son independientemente -O-, -C(O)-, -S-, -NR^{100a}-, -S(O)-, -SO₂- o -CR^{101a}R^{102a}-; y G¹ y G² son independientemente -C(O)-, -NR^{100a}-, -S(O)-, -SO₂- o -CR^{101a}R^{102a}-.

En algunas realizaciones preferidas, L¹⁰ en la Fórmula II puede ser

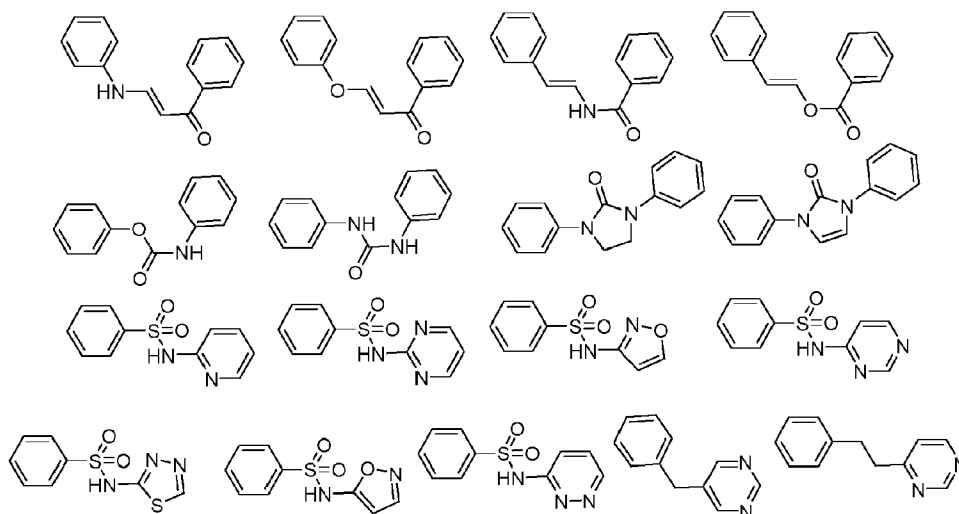


25

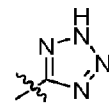
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II puede tener la siguiente estructura central:

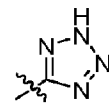


30

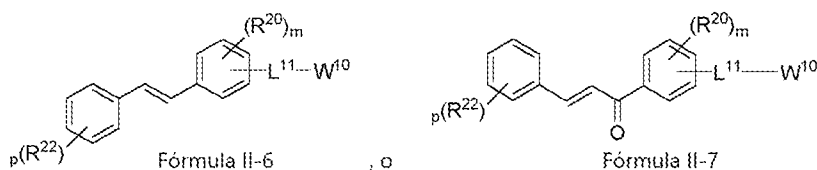


5 en donde L^{11} - W^{10} puede estar unido a cualquiera de los anillos, preferiblemente a uno de los dos anillos fenilo o al único anillo fenilo, en donde cada uno de los anillos puede estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados descritos en el presente documento, p. ej., cada sustituyente se puede seleccionar independientemente



10 de F; Cl; -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄); -COOH; ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquenoilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alquenoilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alquinoilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido; heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido; heteroarilo de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido; o arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, L^{11} - W^{10} es NH₂ o NH(alcanoilo C₁₋₄), que está conectado a uno de los dos anillos fenilo o al único anillo fenilo, mientras que el otro anillo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre metilo y metoxi.

20 En algunas realizaciones particulares, el compuesto de Fórmula II tiene una fórmula según la Fórmula II-6 o II-7:



en donde:

L^{11} , W^{10} , R^{20} , y m se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula II-3,

p es 0, 1, 2, 3 ó 4,

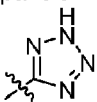
25 R^{22} en cada aparición es independientemente halógeno, $-L^{11}$ - W^{10} , un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenoilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinoilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o dos R^{22} adyacentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

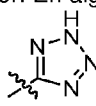
30 en donde L^{11} y W^{10} se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula II-2, y $-L^{11}$ - W^{10} en cada aparición se selecciona de forma independiente.

L^{11} en la Fórmula II (p. ej., cualquiera de las subfórmulas, tales como las Fórmulas II-1 a II-7) normalmente es nula, es decir, el grupo W^{10} está directamente unido a Cy^{11} , según corresponda. En algunas realizaciones, L^{11} en la Fórmula II

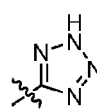
también puede ser un alquileo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄, alquinileno C₂₋₄ o heteroalquileo C₁₋₄. Por ejemplo, el grupo W¹⁰ puede estar unido a Cy¹¹ a través de un grupo metileno o vinilo.

Varios grupos W¹⁰ son adecuados para compuestos de Fórmula II (p. ej., las Fórmulas II-1 a II-7). En realizaciones preferidas, el grupo W¹⁰ en cada aparición es independientemente -OH, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -

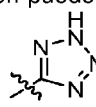
- 5  , -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquilenilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), en donde cada uno de los alquilo C₁₋₄ está independientemente opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, el grupo W¹⁰ en la Fórmula II es -OH, -OMe, -NH₂, -SO₂NH₂,

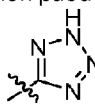
-SO₂NH(Acetilo), -COOH,  , o -O-C(O)-CH₃.

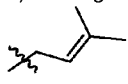
- 10 Como se describe en este documento, L¹¹-W¹⁰ se puede seleccionar en algunas realizaciones como sustituyente de Cy¹⁰ o Cy¹¹, tal como para Ar¹⁰ o Ar¹¹. Cuando corresponda, L¹¹ en la Fórmula II, incluyendo cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como las Fórmulas II-1 a II-7, en cada aparición puede ser independientemente nula, es decir, el grupo W¹⁰ está directamente unido a Cy¹⁰ o Cy¹¹, tal como para Ar¹⁰ o Ar¹¹, según corresponda, o un alquileo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₄, alquinileno C₂₋₄ o heteroalquileo C₁₋₄. Por ejemplo, el grupo W¹⁰ puede estar unido a Cy¹⁰ o Cy¹¹, tal como para Ar¹⁰ o Ar¹¹, según corresponda, a través de un grupo metileno o vinilo. Cuando corresponda, W¹⁰ en la Fórmula II, incluyendo cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como las Fórmula II-1 a II-7, en cada aparición pueden ser independientemente -OH, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄), -COOH,

- 20  , -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquilenilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), en donde cada uno de los alquilo C₁₋₄ está independientemente opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, cada caso de W¹⁰ en la Fórmula II, cuando corresponda, puede ser -OH, -OMe, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(Acetilo), -COOH o -O-C(O)-CH₃.

- 25 Varios grupos pueden ser adecuados para R²⁰, R²¹ y R²² en cualquiera de las Fórmulas II aplicables (p. ej., las Fórmulas II-1 a II-7, según corresponda). En algunas realizaciones, cada uno de R²⁰, R²¹ y R²² en cada aparición puede ser

- 30 independientemente F; Cl; -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄); -COOH;  ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquilenilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alquilenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; o alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, cada uno de R²⁰, R²¹ y R²² en cada aparición puede ser independientemente F; Cl; -OH; -NH₂, -SO₂NH₂,

- 35  ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquilenilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); -O-(alquilo C₁₋₆); -O-(alquilenilo C₂₋₆); alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -OH, -NH₂ y flúor; o alquilenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, cada uno de R²⁰, R²¹ y R²² en cada aparición puede ser independientemente -OH, alquilo C₁₋₄, alquilenilo C₂₋₆, o -O-(alquilo C₁₋₄). En algunas realizaciones, cada uno

de R²⁰, R²¹ y R²² en cada aparición puede ser independientemente -OH, -OMe o  . En algunas realizaciones, uno o más casos de R²⁰, uno o más casos de R²¹, y/o uno o más casos de R²² se pueden seleccionar independientemente de L¹¹-W¹⁰ como se describe en el presente documento.

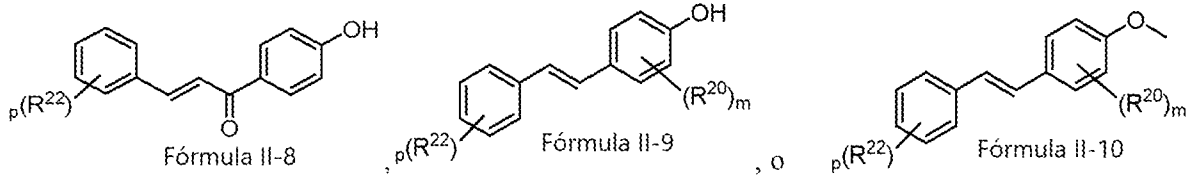
Normalmente, m y p, según corresponda, es 0, 1, 2 ó 3; preferiblemente, 1 ó 2.

Normalmente, n, según corresponda, es 0, 1 ó 2; preferiblemente, 0 ó 1.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II puede tener una fórmula según cualquiera de las Fórmulas 11-8 a 11-10:

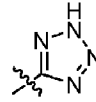
5

o

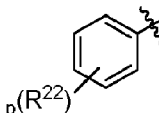


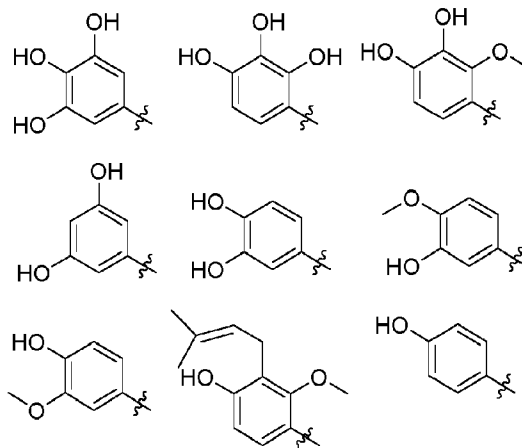
donde R²⁰, R²², m y p se definen en el presente documento. En algunas realizaciones, m es 1 ó 2, p es 1, 2 ó 3. En algunas realizaciones, cada uno de R²⁰ y R²² en cada aparición es independientemente F; Cl; -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -

10

SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄), -COOH; ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alquenoilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); -O-(alquilo C₁₋₆); -O-(alquenoilo C₂₋₆); alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -OH, -NH₂ y flúor; o alquenoilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -OH, -NH₂ y flúor.

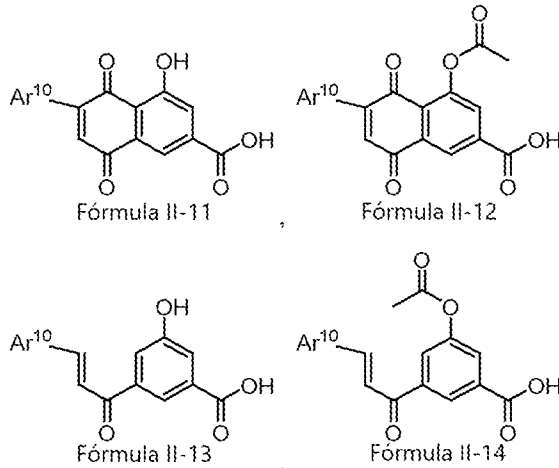
15

En algunas realizaciones, la unidad estructural  p(R²²) en cualquiera de las Fórmulas II aplicables se puede seleccionar de

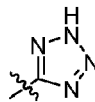


20

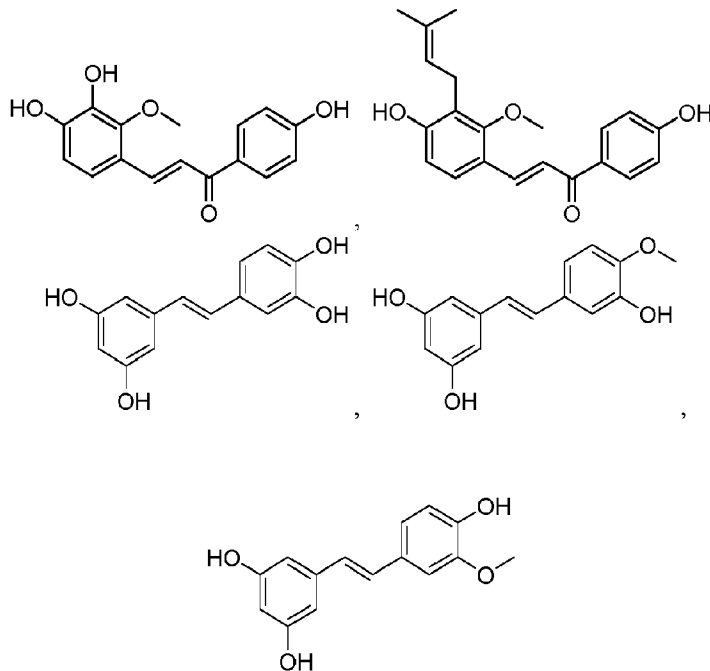
En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II también puede tener una fórmula según cualquiera de las Fórmulas II-11 a 11-14:



en donde Ar¹⁰ se define en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Ar¹⁰ es un fenilo opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de F; Cl; -OH; -NH₂; -SO₂NH₂; -

- 5 SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄), -COOH; ; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alqueniilo C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); -O-(alquilo C₁₋₆); -O-(alqueniilo C₂₋₆); alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -OH, -NH₂ y flúor; o alqueniilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -OH, -NH₂ y flúor.

En algunas realizaciones específicas, el compuesto de Fórmula II puede ser:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

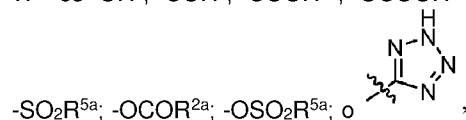
- 15 En algunas realizaciones, los compuestos del presente documento se pueden caracterizar por tener la Fórmula III, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma:



en donde Ar²⁰ es un anillo arilo opcionalmente sustituido (p. ej., anillo arilo C₆₋₁₀), o un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., anillo heteroarilo de 5-10 miembros);

L²⁰ es nulo, un alquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquileo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueniilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquileo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, un heteroarileno opcionalmente sustituido o un heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

5 W²⁰ es -OR¹; -COR²; -COOR^{1a}; -OCOOR^{1a}; -NR^{3R4}; -CONR^{3aR4a}; -OCONR^{3bR4b}; -SO₂NR^{3cR4c}; -OSO₂NR^{3dR4d}; -SR⁵;



en donde:

10 R¹ y R^{1a} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, -COR^{2b}, -SO₂R^{5b}, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueniilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, o R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

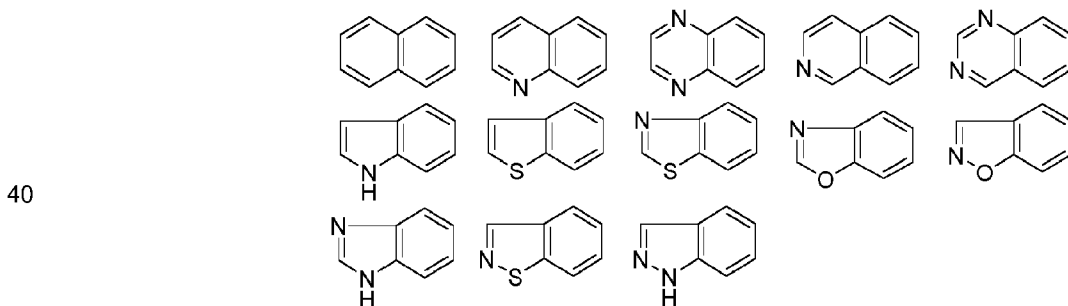
20 R², R^{2a}, R^{2b}, R⁵, R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno, -OH, -NR^{3eR4e}, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueniilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; y

25 R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d} y R^{4e} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueniilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R^{3a} y R^{4a}, R^{3b} y R^{4b}, R^{3c} y R^{4c}, R^{3d} y R^{4d}, o R^{3e} y R^{4e}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.

30 En algunas realizaciones, Ar²⁰ en la Fórmula III es un anillo de fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Ar²⁰ en la Fórmula III puede ser un anillo fenilo opcionalmente sustituido, un anillo tienilo opcionalmente sustituido, un anillo furanilo opcionalmente sustituido, un anillo piridilo opcionalmente sustituido o un anillo pirimidinilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Ar²⁰ en la Fórmula III también puede ser un anillo arilo bicíclico o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En tales realizaciones, L²⁰-W²⁰ puede estar unido a cualquiera de los anillos bicíclicos.

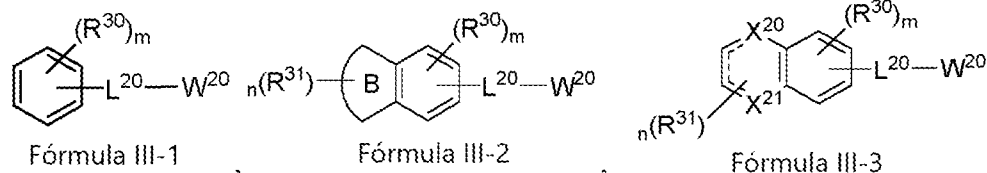
35 En algunas realizaciones, Ar²⁰ en la Fórmula III puede ser un anillo fenilo opcionalmente sustituido, en donde dos sustituyentes adyacentes junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, Ar²⁰ en la Fórmula III puede ser un anillo arilo o heteroarilo bicíclico benzocondensado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Ar²⁰ en Fórmula III puede tener la siguiente estructura:



en donde L²⁰-W²⁰ puede estar unido a cualquiera de los dos anillos, en donde uno o ambos anillos pueden estar opcionalmente sustituidos.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III puede tener la Fórmula III-1, III-2 o III-3:

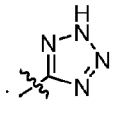


en donde

L^{20} y W^{20} se definen en el presente documento,

m es 0, 1, 2 ó 3; n es 0, 1, 2 ó 3;

- 5 cada uno de R^{30} y R^{31} en cada aparición es independientemente halógeno, $-L^{20}-W^{20}$, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; en donde $-L^{20}-W^{20}$ en cada aparición se selecciona de forma independiente; en donde L^{20} en cada aparición es independientemente nulo, un alqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido, un heteroalqueno C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, un heteroarileno opcionalmente sustituido o un heterociclileno de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; y W^{20} en cada aparición es independientemente $-OR^1$; $-COR^2$; $-COOR^{1a}$; $-OCOOR^{1a}$; $-NR^3R^4$; $-CONR^{3a}R^{4a}$; $-OCONR^{3b}R^{4b}$; -

- 15 $SO_2NR^{3c}R^{4c}$; $-OSO_2NR^{3d}R^{4d}$; $-SR^5$; $-SO_2R^{5a}$; $-OCOR^{2a}$; $-OSO_2R^{5a}$ o , en donde R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} , R^5 , R^{5a} y R^{5b} se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula III,

- 20 el anillo B es un anillo cicloalquilo de 4-7 miembros, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros, un anillo fenilo, un anillo heteroarilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente 1 a 3 veces sustituido por un grupo seleccionado de R^{31} ;

X^{20} y X^{21} son cada uno independientemente nulo, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-NR^{100a}$, $-S(O)-$, $-SO_2-$ o $-CR^{101a}R^{102a}$, según lo permita la valencia;

- 25 en donde R^{100a} es un par solitario (según corresponda), hidrógeno, COR^{2c} , $-SO_2R^{5c}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R^{100a} y uno de R^{30} o R^{31} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico o heteroarilo opcionalmente sustituido, p. ej., heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

- 30 R^{101a} y R^{102a} , cuando están presentes, son cada uno independientemente hidrógeno, $-OH$, halógeno; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, grupo amino opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, o R^{101a} y R^{102a} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido; o uno de R^{101a} y R^{102a} forma un anillo cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituido junto con un grupo R^{30} o R^{31} ; y

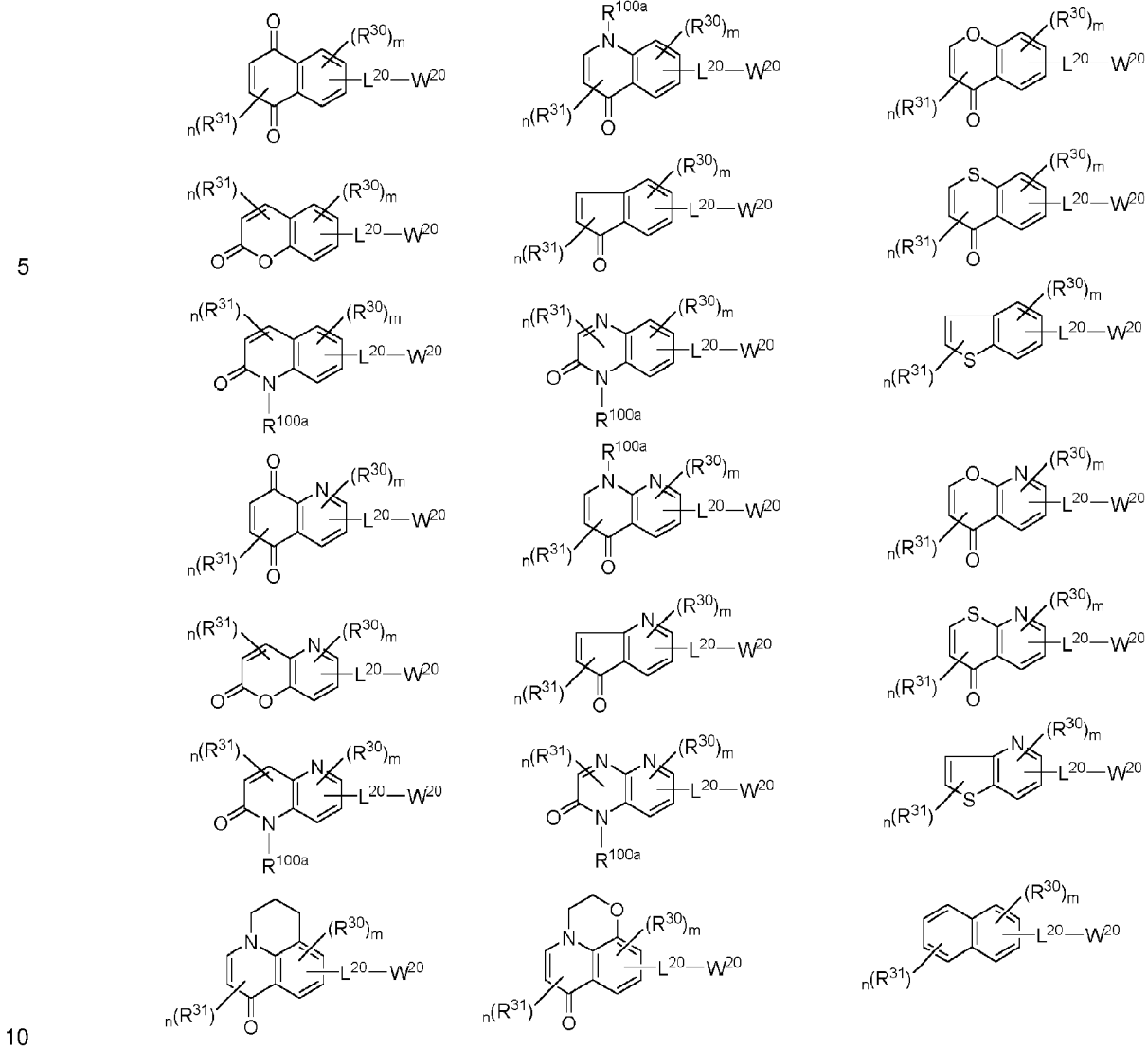
- 40 R^{2c} y R^{5c} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

o dos R^{30} adyacentes o dos R^{31} adyacentes, o R^{30} o R^{31} y X^{20} o X^{21} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

- 45 Cuando X^{20} o X^{21} forma un doble enlace con uno de los carbonos del anillo, no puede ser $CR^{101a}R^{102a}$ con ambos R^{101a} y R^{102a} presentes, ya que la valencia del carbono excederá de 4. En tales casos, debe entenderse que uno de R^{101a} y R^{102a} está ausente y X^{20} o X^{21} es CR^{101a} o CR^{102a} tal como se define en el presente documento. Cuando X^{20} o X^{21} forman un doble enlace con uno de los carbonos del anillo, puede ser NR^{100a} con R^{100a} normalmente siendo una pareja solitaria.

Cabe señalar que cada caso de las unidades estructurales $-L^{20}-W^{20}$ y $L^{20}-W^{20}$ se selecciona independientemente y pueden ser iguales o diferentes.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula III puede tener una estructura de cualquiera de las siguientes:

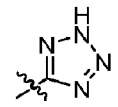


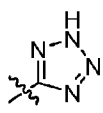
en donde: R^{30} , m , R^{31} , n , R^{100a} , L^{20} , y W^{20} se definen en el presente documento, véase, p. ej., la Fórmula III y las subfórmulas del presente documento, tales como las Fórmulas III-1 a III-3, en donde, para las estructuras tricíclicas, el anillo de piperidina o el anillo de morfolina pueden estar opcionalmente sustituidos.

15 L^{20} en la Fórmula III (p. ej., cualquiera de las subfórmulas tales como la Fórmula III-1 a III-3) normalmente es nula, es decir, el grupo W^{20} está directamente unido a Ar^{20} . En algunas realizaciones, L^{20} en la Fórmula III también puede ser un alquileo C_{1-4} , alquenileno C_{2-4} , alquinileno C_{2-4} o heteroalquileo C_{1-4} . Por ejemplo, el grupo W^{20} puede estar unido a Ar^{20} a través de un grupo metileno o vinilo.

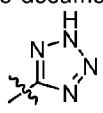
Varios grupos W^{20} son adecuados para compuestos de Fórmula III (p. ej., cualquiera de las subfórmulas tales como

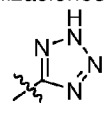
20 las Fórmulas III-1 a III-3). En realizaciones preferidas, W^{20} en la Fórmula III puede ser $-OH$, $-COOH$, $-C(O)(O\text{-alquilo } C_{1-10})$, $-C(O)(O\text{-alquenilo } C_{2-10})$, $-OC(O)NH_2$, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(\text{alquilo } C_{1-4})$; $-SO_2NH(\text{alcanoilo } C_{1-4})$, $-OC(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-O(CO)\text{-}(\text{alquilo } C_{1-4})$, $-O(\text{alquilo } C_{1-4})$, en donde cada uno de los alquilo C_{1-4} está independientemente opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $-OH$, $-NH_2$ y flúor. En algunas realizaciones, el grupo W^{20} en la Fórmula III (p. ej., cualquiera de las



subfórmulas tales como las Fórmula III-1 a III-3) es -OH, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(Acetilo), , -C(O)-(O-alquilo C₈), -COOH o -O-C(O)-CH₃.

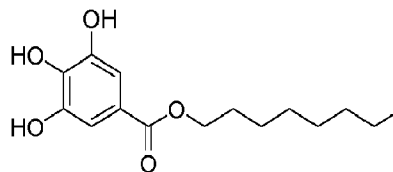
Como se describe en este documento, L^{20'}-W^{20'} en algunas realizaciones se puede seleccionar como sustituyente para Ar²⁰. Cuando corresponda, L^{20'} en la Fórmula III, incluyendo cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como las Fórmulas III-1 a III-3, en cada aparición puede ser independientemente nulo, es decir, el grupo W^{20'} grupo está directamente unido a Ar²⁰, según corresponda, o un alquilenos C₁₋₄, alquilenos C₂₋₄, alquilenos C₂₋₄ o heteroalquilenos C₁₋₄. Por ejemplo, el grupo W^{20'} puede estar unido a Ar²⁰, según corresponda, a través de un grupo metileno o vinilo. Cuando corresponda, W^{20'} en la Fórmula III, incluyendo cualquiera de las subfórmulas descritas en el presente documento, tales como las Fórmulas III-1 a III-3, en cada aparición puede ser independientemente -

OH, -COOH, , -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alqueno C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoilo C₁₋₄), -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), en donde cada uno de los alquilo C₁₋₄ está independientemente opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, cada caso de W^{20'} en la

Fórmula III, cuando corresponda, puede ser -OH, -NH₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(Acetilo), , -COOH, -C(O)(O-alquilo C₈) o -O-C(O)-CH₃.

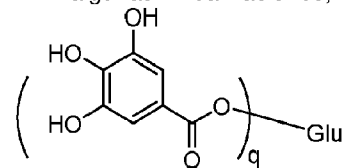
Varios grupos pueden ser adecuados para R³⁰ y R³¹ en cualquiera de las Fórmula III aplicables (p. ej., cualquiera de las subfórmulas tales como las Fórmulas III-1 a III-3). En algunas realizaciones, cada uno de R³⁰ y R³¹ en cada aparición puede ser independientemente F; Cl; -OH; -COOH; -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; o alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, cada uno de R³⁰ y R³¹ en cada aparición puede ser independientemente -OH, alqueno C₂₋₆, -O-(alquilo C₁₋₄), -COOH o -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀). En algunas realizaciones, cada uno de R³⁰ y R³¹ en cada aparición puede ser -OH o -OMe. En algunas realizaciones, uno o más casos de R³⁰ y/o uno o más casos de R³¹ se pueden seleccionar independientemente de L^{20'}-W^{20'} como se describe en el presente documento.

Normalmente, m es 0, 1, 2 ó 3; preferiblemente, 2 ó 3. Normalmente, n es 1, 2 ó 3.

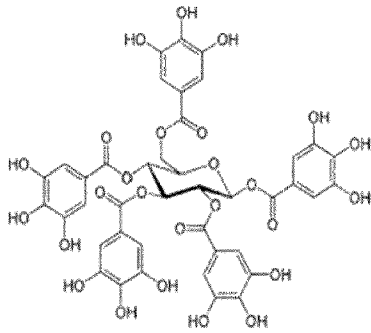


La presente invención proporciona el siguiente compuesto, farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal o éster

En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona el siguiente compuesto,

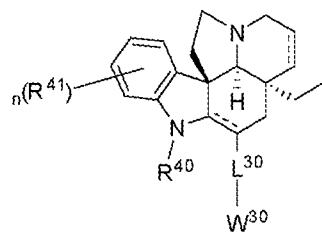


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde q es 1, 2, 3, 4 ó 5, y Glu es un residuo de glucosa. En algunas realizaciones específicas, la presente divulgación también proporciona

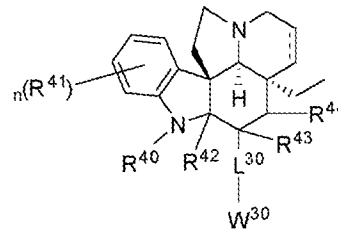


o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, los compuestos del presente documento también pueden ser un alcaloide que tiene actividad antibacteriana. Como se muestra en el presente documento, ciertos alcaloides tipo indol, tales como los alcaloides *Vinca*, tabersonina, vindolina, vinblastina, vincristina, etc., han demostrado ser eficaces para matar microorganismos tales como *B. megaterium*. En algunas realizaciones, los compuestos del presente documento se caracterizan por la Fórmula IV-1 o IV-2, que son tabersonina o vindolina y derivados:



Fórmula IV-1



Fórmula IV-2

en donde:

R^{40} es hidrógeno; $-COR^2$; $-COOR^{1a}$; $-SO_2R^{5a}$; alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{41} es $-OR^1$; $-OCOOR^{1a}$; $-OCONR^{3b}R^{4b}$; $-OCOR^{2a}$; o $-OSO_2R^{5a}$; n es 0 ó 1;

R^{42} , R^{43} y R^{44} son cada uno independientemente hidrógeno, $-OR^1$, $OCOR^{2a}$; o $-OSO_2R^{5a}$;

L^{30} es nulo o metileno,

W^{30} es $-OR^1$; $-COR^2$; $-COOR^{1a}$; $-OCOOR^{1a}$; $-NR^{3a}R^{4a}$; $-CONR^{3a}R^{4a}$; $-OCONR^{3b}R^{4b}$; $-OSO_2NR^{3d}R^{4d}$; $-OCOR^{2a}$; o $-OSO_2R^{5a}$

en donde:

R^1 y R^{1a} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

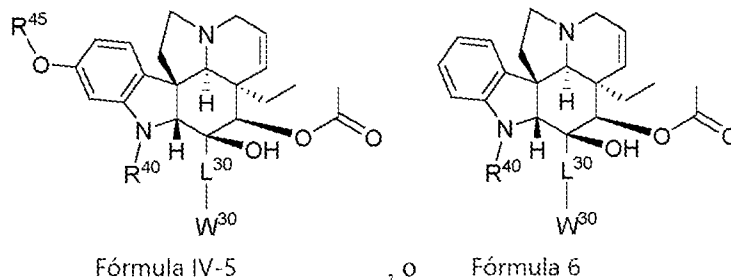
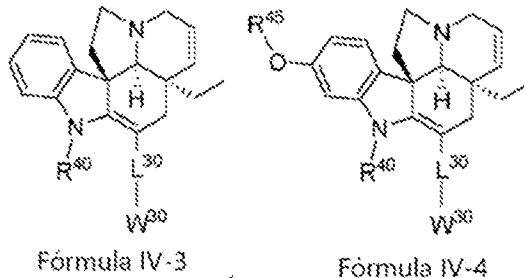
R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, $-COR^{2b}$, $-SO_2R^{5b}$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido, o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido, o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos forman un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido;

R^2 , R^{2a} , R^{2b} , R^5 , R^{5a} y R^{5b} son cada uno independientemente hidrógeno, $-OH$, $-NR^{3e}R^{4e}$, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C_{3-6} opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; y

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} y R^{4e} son cada uno independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un

alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; un heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R^{3a} y R^{4a}, R^{3b} y R^{4b}, R^{3c} y R^{4c}, R^{3d} y R^{4d}, o R^{3e} y R^{4e}, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.

5 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula IV-1 o IV-2 tiene una fórmula según una de las Fórmulas IV-3 a IV-6:



10

en donde R⁴⁵ es hidrógeno o metilo.

En algunas realizaciones, R⁴⁰ en cualquiera de las Fórmulas IV-1 a IV-6 puede ser hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alcanilo C₁₋₄.

15

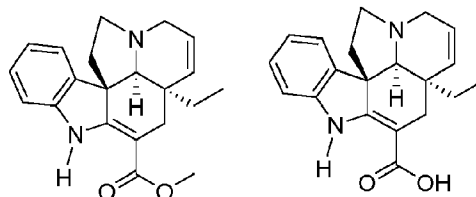
L³⁰ en las Fórmulas IV-1 a IV-6 es normalmente nulo. Sin embargo, en algunas realizaciones, L³⁰ en las Fórmulas IV-1 a IV-6 también puede ser CH₂.

20

W³⁰ en las Fórmulas IV-1 a IV-6 es típicamente un derivado de ácido carboxílico, un derivado de amina o un derivado de alcohol, que son útiles para las composiciones y métodos de la presente invención. La tabersonina, alcaloide tipo indol natural, contiene un grupo CO₂Me como W³⁰, con L³⁰ siendo nulo. El grupo CO₂Me se puede transformar en el ácido, amida, etc., correspondiente mediante transformaciones rutinarias, o se puede reducir o transformar en una amina mediante una transposición como la transposición de Curtius. En algunas realizaciones, W³⁰ en las Fórmulas IV-1 a IV-6 puede ser -OH, -NH₂, -OSO₂NH₂, -COOH, -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀), -C(O)(O-alqueno C₂₋₁₀), -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄), -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄), -O-(alquilo C₁₋₄), en donde cada uno de los alquilo C₁₋₄ está independientemente opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor. En algunas realizaciones, W³⁰ en las Fórmulas IV-1 a IV-6 puede ser -OH, -NH₂, -OSO₂NH₂, -C(O)-(O-alquilo C₈), -COOH o -OC(O)NH₂.

25

En algunas realizaciones específicas, el compuesto puede tener la siguiente estructura:



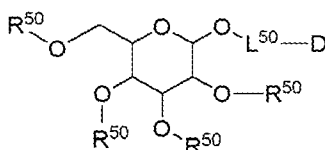
30

En algunas realizaciones, los compuestos del presente documento también pueden ser un glicósido que tiene actividad antibacteriana, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Como se muestra en este documento, se ha demostrado que ciertos glicósidos, tales como los ginsenósidos y los glicósidos del ácido gálico, son eficaces para

5 matar microorganismos tales como *B. megaterium*. Otros glicósidos útiles incluyen cualquiera de los conocidos en la técnica por tener actividades antibacterianas, que, por ejemplo, pueden incluir glicósidos caracterizados por su correspondiente agliona que es un compuesto fenólico, un flavonoide, una cumarina, un ácido benzoico o un esteroil. Normalmente, el glicósido es un glucósido, aunque también pueden ser útiles otros glicósidos. En algunas realizaciones, los glicósidos se pueden caracterizar como anfífilicos, que pueden destruir membranas biológicas y conferir actividad antimicrobiana a los glicósidos. En algunas realizaciones, los glicósidos también se pueden caracterizar como una saponina, que, por ejemplo, incluye varios glicósidos derivados de plantas que pueden actuar como "tensioactivos" y pueden ayudar a matar bacterias.

En algunas realizaciones, los glicósidos del presente documento se pueden caracterizar mediante la Fórmula V:

10



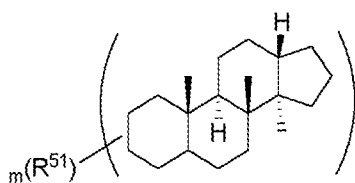
Fórmula V

en donde cada R^{50} es independientemente hidrógeno, $-L^{50}-D$, un grupo protector de oxígeno o un residuo de azúcar;

L^{50} es nulo o $-C(O)-$;

15

D es un arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C_{6-10}), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo de 5 a 14 miembros), un anillo condensado opcionalmente sustituido que comprende dos o más anillos seleccionados independientemente de arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo (p. ej., de 8 a 14 miembros, p. ej., cicloalquilo/heterociclilo benzocondensado, cicloalquilo/heterociclilo pirdocondensado), o un residuo esteroide que tiene una fórmula V-A:



Fórmula V-A ;

20

en donde $\frac{3}{2}O-L^{50}-\frac{3}{2}$ puede estar conectado a la Fórmula V-A a través de la columna vertebral de esteroides o cualquiera de los grupos R^{51} , según lo permita la valencia,

25

en donde R^{51} en cada aparición es independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alquenoil opcionalmente sustituido, alquinoil opcionalmente sustituido, $-OH$ opcionalmente sustituido con un grupo protector de oxígeno, oxo, halógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterociclilo opcionalmente sustituido, o dos grupos R^{51} , junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido;

m es un número entero de 1 a 8; y

en donde $-L^{50}-D$ en cada aparición se selecciona de forma independiente.

30

En algunas realizaciones, cada R^{50} es hidrógeno.

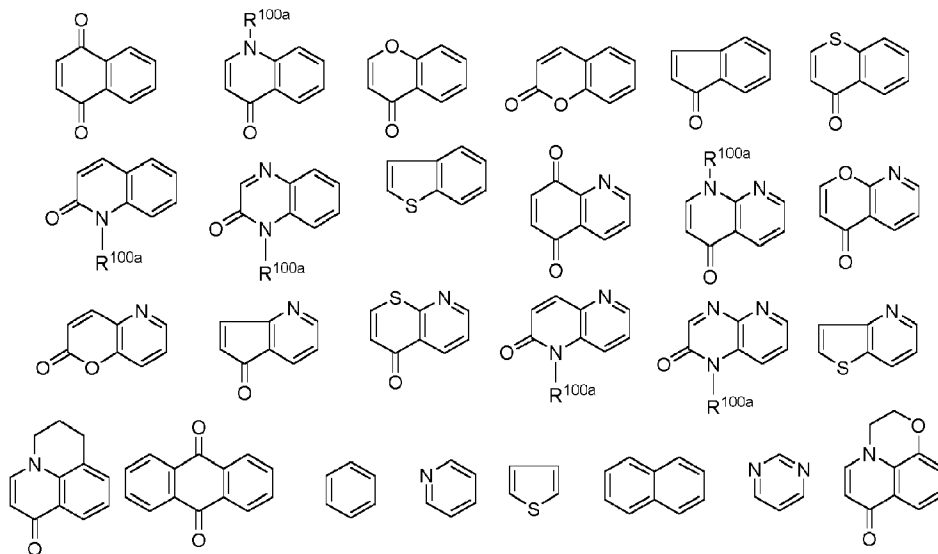
En algunas realizaciones, de uno a cuatro R^{50} pueden ser $-L^{50}-D$ que se seleccionan de forma independiente. Cuando dos o más unidades $-L^{50}-D$ están unidas a la unidad de piranosa en la Fórmula V, preferiblemente son las mismas. En algunas realizaciones, uno o más (p. ej., 1 ó 2) R^{50} pueden ser un residuo de azúcar que está conectado con el resto de Fórmula V mediante un enlace glicósido. En algunas realizaciones, el residuo de azúcar es un residuo de glucosa o un residuo de ramnosa.

35

L^{50} en la Fórmula V puede ser nulo o un grupo carbonilo, $-C(O)-$, dependiendo de si el grupo enlazante es un $-OH$ fenólico o un grupo $COOH$ de un ácido benzoico o una contraparte heteroarilo.

Se pueden usar varios residuos como D, que normalmente es un residuo de un compuesto fenólico, una cumarina, un flavonoide o un esteroil, que en algunas realizaciones puede tener actividad antibacteriana sin la unidad de glicósido.

En algunas realizaciones, D puede ser un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de



5 en donde

R^{100a} es un par solitario (según corresponda), hidrógeno, grupo protector de nitrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido; o R^{100a} forma un anillo heterocíclico o heteroarilo

10

en donde $\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{L} \end{matrix}$ puede estar conectado a D a través de cualquiera de las posiciones disponibles, y

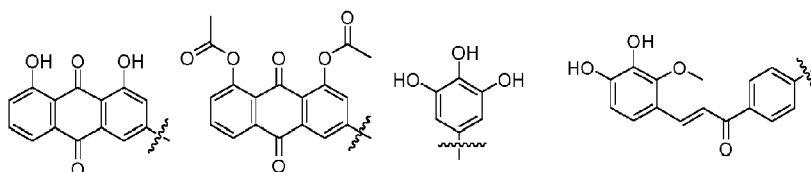
cada uno de los sistemas de anillos de D está opcionalmente sustituido con 1-5 (p. ej., 1, 2 ó 3) sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de -OH; -COOH; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀); -C(O)(O-alqueno C₂₋₁₀); -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoílo C₁₋₄); halógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido; alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido; cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido; grupo amino opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; heteroarilo de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido; o heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido.

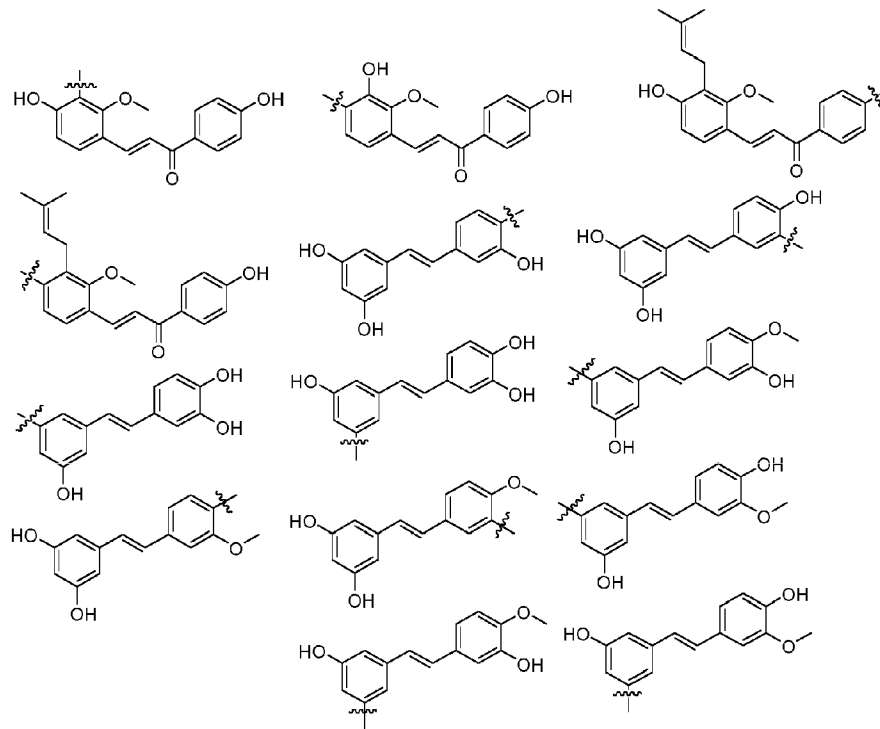
15

En algunas realizaciones, cada uno de los sistemas de anillos de D como se mostró anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente de F; Cl; -OH; -COOH; -C(O)(O-alquilo C₁₋₁₀); -C(O)(O-alqueno C₂₋₁₀); -OC(O)NH₂; -OC(O)NH(alquilo C₁₋₄); -O-(CO)-(alquilo C₁₋₄); -NH₂; -SO₂NH₂; -SO₂NH(alquilo C₁₋₄); -SO₂NH(alcanoílo C₁₋₄); alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor; cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; cicloalcoxi C₃₋₆ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄ y flúor; o alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -OH, -NH₂ y flúor.

20

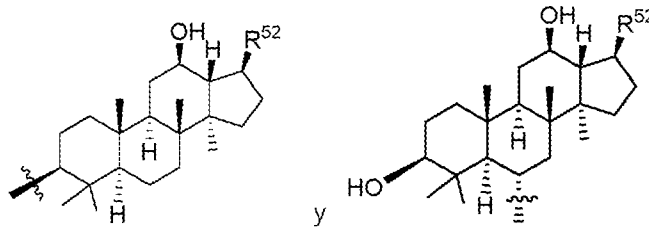
30 En algunas realizaciones, D puede seleccionarse de:





en donde cada uno de los grupos OH fenólicos está opcionalmente unido a un azúcar (tal como glucosa) mediante un enlace glicósido.

- 5 En algunas realizaciones, D deriva de un esteroil. Por ejemplo, en algunas realizaciones, D se selecciona de

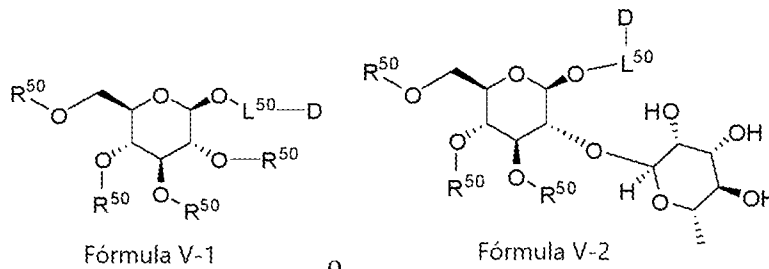


en donde R⁵² es un alquilo opcionalmente sustituido o un alquenilo opcionalmente sustituido,

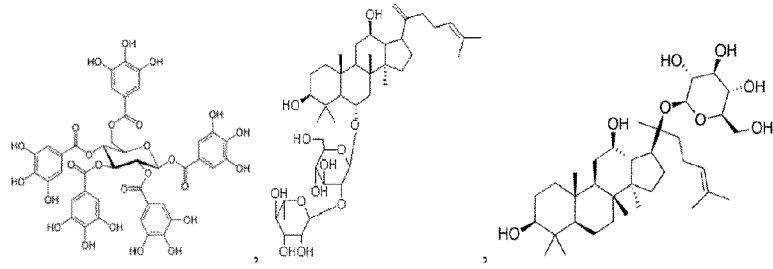
en donde cada uno de los grupos -OH restantes en D está opcionalmente unido a un azúcar mediante un enlace glicósido.

- 10 Preferiblemente, R⁵² puede ser

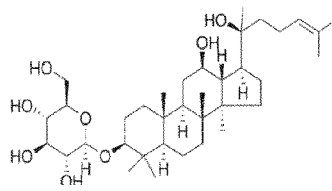
En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente en este documento, el glicósido puede tener la Fórmula V-1 o V-2:



En algunas realizaciones, el glicósido puede ser un compuesto seleccionado de:

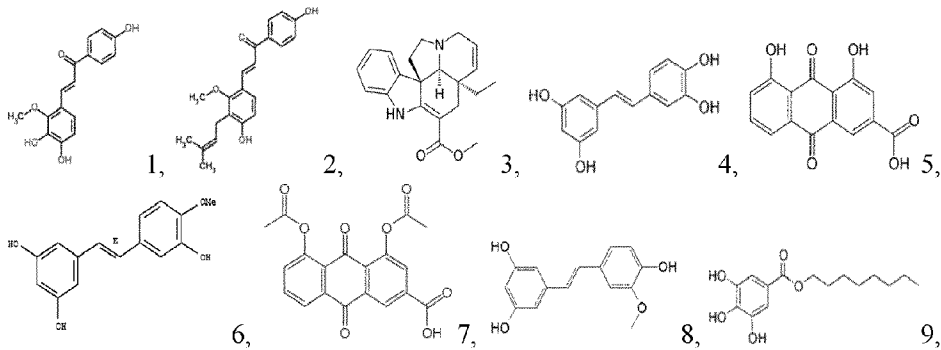


y

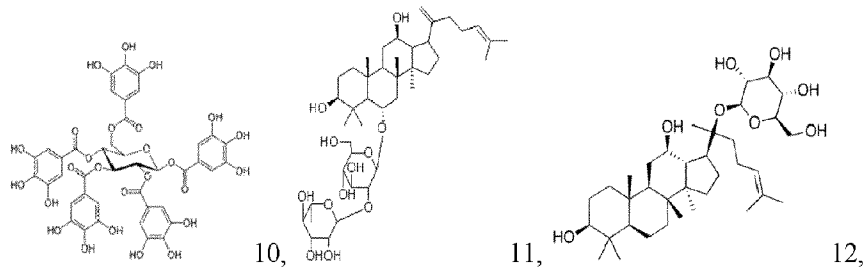


- 5 En algunas realizaciones, los compuestos del presente documento pueden ser uno cualquiera o más de compuestos seleccionados de ácido benzoico, alcohol bencílico, cumarinas, catecoles, polifenoles, calconoides (incluyendo licalconas), etc., estilbenos tales como resveratrol, isoresveratrol, etc., ácidos fenólicos, tales como ácido p-hidroxibenzoico, ácido 2,4-dihidroxibenzoico, ácido protocatéuico, ácido gálico, ácido vanílico, ácido siríngico, ácido cinámico, ácidos cumáricos, ácidos cafeicos, ácidos ferúlicos, ácido clorogénico, ácidos sinápicos, etc., flavonoides
- 10 tales como catequina, narigenina, quercetina, rutina, crisina, etc., taninos, tales como ácido elágico, y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y glicósidos de los mismos.

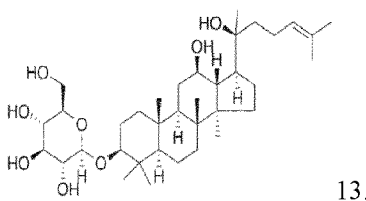
En algunas realizaciones, los compuestos del presente documento pueden ser uno cualquiera o más de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.



15



y



Los compuestos del presente documento pueden aislarse normalmente de una fuente natural o, alternativamente,

prepararse mediante síntesis química rutinaria. Por ejemplo, cada uno de los compuestos 1-13 está disponible comercialmente y ha sido identificado como un componente de una planta. A menos que se indique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los compuestos pueden derivarse de una fuente sintética. A menos que se indique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los compuestos pueden existir en forma aislada o en forma sustancialmente pura. Debe entenderse que la expresión "forma aislada" se refiere a un compuesto que ha sido aislado y/o enriquecido a partir de sus fuentes, tales como una mezcla de reacción sintética o fuentes naturales. Normalmente, dichos compuestos aislados también son sustancialmente puros, p. ej., más que 80%, 85%, 90%, 95% o más, de pureza en peso. También debe entenderse que una composición tal como una composición farmacéutica que comprende el compuesto en una forma aislada o sustancialmente pura significa que el compuesto ha sido aislado o purificado, es decir, en una forma aislada o sustancialmente pura, antes de mezclarlo con otros ingredientes de la composición.

Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles para sintetizar compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, p. ej., las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

Composiciones farmacéuticas

Ciertas realizaciones se dirigen a una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de la presente divulgación y, opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la presente divulgación y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se conocen en la técnica excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, vehículos, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes desintegrantes, emulsionantes, extensores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de los mismos. Véase también Remington's *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2005), que divulga diversos excipientes utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para su preparación.

La composición farmacéutica puede incluir uno cualquiera o más de los compuestos de la presente divulgación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I, II, III, IV-1, IV-2, V, cualquiera de sus subfórmulas, o uno cualquiera o más de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. A menos que se indique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la composición farmacéutica puede comprender un compuesto seleccionado de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. A menos que se indique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la composición farmacéutica también puede estar libre o sustancialmente libre de un compuesto seleccionado de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

La composición farmacéutica puede incluir diversas cantidades de los compuestos de la presente divulgación, dependiendo de diversos factores tales como el uso previsto y la potencia de los compuestos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación puede ser una cantidad eficaz para tratar la AMD (p. ej., AMD húmeda, AMD seca) como se describe en el presente documento, que puede depender del receptor del tratamiento, la etapa y la gravedad de la AMD, la composición que contiene el compuesto, el momento de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del compuesto, su velocidad de eliminación y si se coadministra o no otro fármaco. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación puede ser una cantidad eficaz para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo, por ejemplo, *B. megaterium*, por ejemplo, en el ojo (p. ej., en el espacio intraocular), la sangre y/o el tracto gastrointestinal, tal como intestino del sujeto. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación puede ser una cantidad eficaz para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo, por ejemplo, uno o más seleccionados de *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Lactobacillus reuteri*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus faecium*, *Cytophaga hutchinsonii*, *Bacillus licheniformis*, o *Xanthomonas oryzae*, por ejemplo, en el ojo (p. ej., en el espacio intraocular), la sangre y/o el tracto gastrointestinal, tal como el intestino del sujeto. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación puede ser una cantidad eficaz para tratar los síntomas de las drusas blandas, tales como reducir la lesión de las drusas blandas.

En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son útiles para tratar la AMD y/o para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo del presente documento, p. ej., *B. megaterium*. Los microorganismos del presente documento no están particularmente limitados y generalmente están relacionados

con microorganismos tales como bacterias que se encuentran en el espacio intraocular del ojo de un sujeto, más preferiblemente, microorganismos relacionados con la AMD, tales como los enriquecidos en un paciente con AMD. A menos que se especifique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el microorganismo puede comprender *B. megaterium*. En algunas realizaciones, el microorganismo puede comprender uno o más seleccionados de *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Lactobacillus reuteri*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus faecium*, *Cytophaga hutchinsonii*, *Bacilo licheniformis*, o *Xanthomonas oryzae*.

Las cantidades relativas del o de los ingredientes activos, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica descrita en el presente documento variarán, dependiendo de la identidad, tamaño y/o afección del sujeto tratado y dependiendo además de la vía por la cual se va a administrar la composición.

La composición farmacéutica descrita en el presente documento se puede formular para su administración a través de cualquiera de las rutas de administración conocidas, que incluyen, entre otras, oral, inyectable o infusible, tópica, intraocular, inhalación, etc.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se puede formular para la administración oral. Las formulaciones orales pueden presentarse en unidades discretas, tales como cápsulas, píldoras, sellos, pastillas o comprimidos, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del compuesto activo; en forma de polvo o gránulos; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite. Se conocen en la técnica excipientes para la preparación de composiciones para la administración oral. Los excipientes adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de maní, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato potásico, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato sódico, laurilsulfato sódico, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, triglicéridos, agua y mezclas de los mismos.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección o infusión, tal como inyección o infusión intravenosa, inyección subcutánea o intramuscular, o intraocular tal como inyección intravítrea. Las formulaciones inyectables/infusibles pueden ser, por ejemplo, una solución acuosa, una suspensión, un depósito, un implante o una emulsión. Los excipientes para la preparación de formulaciones inyectables/infusibles se conocen en la técnica. Los excipientes adecuados no limitantes incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de maní, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución isotónica de cloruro de sodio o U.S.P., agua y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración intraocular, tal como inyección intravítrea.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para uso tópico. Las formulaciones tópicas y los excipientes para formulaciones tópicas son bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar como monoterapia, en combinación entre sí o en un tratamiento combinado. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede incluir además otro antibiótico y/o medicación anti-VEGF. En algunas realizaciones, dicho medicamento antibiótico y/o medicación anti-VEGF se puede incluir en una forma de dosificación separada. En algunas realizaciones, cualquiera de los antibióticos y medicamentos anti-VEGF disponibles comercialmente, p. ej., aprobados por la FDA, se puede usar en combinación con los compuestos y composiciones del presente documento. En algunas realizaciones, el antibiótico puede ser un antibiótico β -lactámico, un antibiótico aminoglicósido, un antibiótico de tetraciclina, un antibiótico de cloranfenicol, un antibiótico macrólido, un antibiótico glicopeptídico, un antibiótico de quinolona, un antibiótico de nitroimidazol, un antibiótico de rifamicina, un antibiótico de equinocandinas, un antibiótico poliénico, un antibiótico pirimidina, un antibiótico allamina o un antibiótico azólico, o una combinación de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los antibióticos pueden incluir uno o más de los siguientes: antibióticos β -lactámicos, que incluyen penicilinas (p. ej., penicilina V), amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, piperacilina, pivampicilina, pivmecillinam, ticarcilina, cefalosporinas tales como cefacetilo, cefadroxilo, cefalexina, cefaloglicina, cefalonio, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, cefatrizina, cefazaflur, cefazedona, cefazolina, cefradina, cefroxadina, ceftazol, cefaclor, cefamandol, cefmetazol, cefonicid, cefotetan, ceftoxitina, cefprozil, cefuroxima, cefuzonam, cefcapene, cefdaloxima, cefdinir, cefditoren, cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefotaxima, cefpimizol, cefpodoxima, cefteteram, ceftibuten, ceftiofur, ceftiofeno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefclidina, cefepima, cefluprenam, cefoselis, ceftazopran, ceftiproma, ceftinoma, ceftobiprol, ceftarolina, cefaclomezina, cefaloram, cefaparele, cefcanel, cefedrolor, cefempidone, cefetrisol, cefivitril, cefmatilen, cefmepidium, cefovecina,

cefoxazol, cefrotil, cefsumida, cefuracetime, ceftióxido, tienamicinas, monobactamas, inhibidores de β -lactamasas, metoxipenicilinas, etc.; antibióticos aminoglicósidos: incluidos estreptomina, gentamicina, kanamicina (p. ej., kanamicina A), tobramicina, amikacina, neomicina (p. ej., neomicina B, neomicina C, neomicina E), ribomicina, micronomicina, azitromicina, dibekacina, sisomicina, netilmicina, paramomicina, bramicina, etc.; antibióticos de tetraciclina: incluidas tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina; antibióticos de cloranfenicol: incluidos cloranfenicol, tiamfenicol, etc.; antibióticos macrólidos: que incluyen eritromicina, leucomicina, eritromicina inodoro, acetilspiramicina, medicina, josamicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, oxitromicina, telitromicina, etc.; antibióticos glicopeptídicos: que incluyen vancomicina, norvancomicina, teicoplanina, etc.; antibióticos de quinolona: incluidos norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, pefloxacina, gatifloxacina, enoxacina, lomefloxacina, ácido nalidíxico, levofloxacina, moxifloxacina, besifloxacina; antibióticos de nitroimidazol: incluidos metronidazol, tinidazol, ornidazol, etc.; antibióticos rifamicinoides: incluida rifampicina; antibióticos de equinocandina; antibióticos poliénicos; antibióticos pirimidínicos; antibióticos de alilamina; antibióticos azólicos; otros antibióticos: fosfomicina, capreomicina, cicloserina, lincomicina, clindamicina, mitomicina, actinomicina D, bleomicina, doxorubicina, isoniazida, pirazinamida, ciclosporina, combinaciones de polimixina B tales como polimixina B/trimetoprima, polimixina B/bacitracina, polimixina B/neomicina/gramicidina, etc.

En algunas realizaciones, el antibiótico se puede seleccionar entre amikacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenamida, azitromicina, azlocilina, aztreonam, bacitracina, capreomicina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoren, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastatina, claritromicina, clavulanato, clindamicina, clofazimina, cloxacilina, colistina, cicloserina, dalfopristina, dapsona, daptomicina, dicloxacilina, diritromicina, doripenem, doxiciclina, eritromicina, etambutol, etionamida, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, ácido fusídico, gentamicina, imipenem, isoniazida, kanamicina, lincomicina, linezolid, loracarbef, mafenida, meropenem, metilicina, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoina, oxacilina, oxitetraciclina, paromomicina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, platensimicina, polimixina B, pirazinamida, quinupristina, rapamicina, rifabutina, rifampicina, rifampina, rifapentina, rifaximina, roxitromicina, sulfadiazina de plata, espectinomicina, estreptomina, sulbactam, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, tazobactam, teicoplanina, telavancina, telitromicina, temocilina, tetraciclina, tiamfenicol, ticarcilina, tigeciclina, tinidazol, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, vancomicina, enoxacina, lomefloxacina, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, norfloxacina, cefotetan, cefonicida, cefradina, cefapirina, cefalotina, cefmetazol, cefotaxima, moxalactama, cefepima, ceftarolina fosamil, ceftobiprol, dalbavancina, demeclociclina, metaciclina, ertapenem, fidaxomicina, geldanamida, herbimicina, posizolida, radezolida, torezolida, oritavancina, espiromicina, sulfadimetoxina, sulfonamidocrisoidina, gemifloxacina, nadifloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, teixobactina, malacidinas y combinaciones de los mismos. Los antibióticos pueden estar en cualquier forma, tal como en forma de o en mezcla con sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables. Los antibióticos pueden formularse y administrarse según su vía de administración conocida y no están particularmente limitadas.

Los medicamentos anti-VEGF generalmente incluyen fármacos biológicos dirigidos al VEGF, tales como ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, conbercept, etc.

Método de tratamiento

Los compuestos de la presente divulgación son útiles como sustancias terapéuticas activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o trastornos que están asociados con infecciones (p. ej., infecciones oculares, tal como en el espacio intraocular) con los microorganismos del presente documento, tales como *Bacillus megaterium*. Como se muestra en la sección de Ejemplos, los compuestos representativos de la presente divulgación muestran un efecto potente para matar o inhibir un microorganismo representativo, *Bacillus megaterium* en un ensayo in vitro. Además, los ejemplos muestran que al matar o inhibir *Bacillus megaterium in vivo* en, por ejemplo, el modelo de macaco descrito en este documento, los antibióticos como la vancomicina fueron capaces de reducir la lesión drusenoidal inducida por *Bacillus megaterium*.

Por consiguiente, en diversas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un método para usar los compuestos de la presente divulgación o las composiciones farmacéuticas de la presente para tratar infecciones de un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*, y para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con dichas infecciones, tales como la AMD.

A menos que se especifique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, la infección puede comprender infecciones oculares, tales como en el espacio intraocular. A menos que se especifique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el microorganismo puede comprender *B. megaterium*. En algunas realizaciones, el microorganismo puede comprender uno o más seleccionados de *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Lactobacillus reuteri*, *Gardnerella vaginalis*, *Enterococcus faecium*, *Cytophaga hutchinsonii*, *Bacillus licheniformis*, o *Xanthomonas oryzae*.

En diversas realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para matar o inhibir el crecimiento de los microorganismos del presente documento, tales como *Bacillus megaterium*. En algunas

realizaciones, los compuestos de la presente divulgación se pueden usar para tratar o prevenir la AMD, tal como la degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas, incluyendo drusas duras, drusas blandas, drusas mixtas y/o drusas degradadas, por ejemplo, degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas suaves. Los compuestos de la presente divulgación se pueden usar solos, en combinación entre sí o en combinación con otro antibiótico y/o una medicación anti-VEGF, p. ej., como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el método comprende poner en contacto el microorganismo con una cantidad eficaz de un compuesto de la presente divulgación o una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el contacto puede ser in vitro, ex-vivo, o in vivo.

En algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un método para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*, en un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la presente divulgación (p. ej., un compuesto de Fórmula I, II, III, IV-1, IV-2, V, cualquiera de sus subfórmulas, o uno cualquiera o más de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos). A menos que se indique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método puede comprender administrar al sujeto un compuesto seleccionado de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. A menos que se indique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método también puede comprender administrar al sujeto una composición farmacéutica que está libre o sustancialmente libre de un compuesto seleccionado entre los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica se administra en una cantidad eficaz para matar o inhibir el crecimiento del microorganismo en el sujeto, por ejemplo, en el ojo (p. ej., en el espacio intraocular), la sangre y/o el tracto gastrointestinal, tal como intestino del sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto padece AMD. En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de desarrollar AMD. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una infección ocular con el microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar, o haber identificado, que el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, el microorganismo, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra además un antibiótico y/o un medicamento anti-VEGF, p. ej., como se describe en el presente documento. En tales realizaciones, el antibiótico y/o la medicación anti-VEGF se pueden administrar al sujeto de forma simultánea o secuencial en cualquier orden con los compuestos de la presente divulgación o las composiciones farmacéuticas del presente documento.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir la AMD en un sujeto que lo necesita. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente divulgación (p. ej., un compuesto de Fórmula I, II, III, IV-1, IV-2, V), cualquiera de sus subfórmulas, o uno cualquiera o más de los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos). A menos que se indique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método puede comprender administrar al sujeto un compuesto seleccionado entre los compuestos 1-13, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. A menos que se indique lo contrario, en cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el método también puede comprender administrar al sujeto una composición farmacéutica que está libre o sustancialmente libre de un compuesto seleccionado de los compuestos 1-13, o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al sujeto un antibiótico y/o una medicación anti-VEGF, p. ej., como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la AMD puede ser degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas, incluyendo drusas duras, drusas blandas, drusas mixtas y/o drusas degradadas, por ejemplo, degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas blandas. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar, o haber identificado, que el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el sujeto está infectado, p. ej., en el espacio intraocular, con un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto el compuesto o composición farmacéutica en una cantidad eficaz para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium* en el sujeto, por ejemplo, en el ojo (p. ej., en el espacio intraocular), la sangre y/o el tracto gastrointestinal, tal como el intestino del sujeto.

En este documento, la administración no se limita a ninguna vía de administración particular. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración puede ser por vía oral, nasal, tópica, intraocular, intravítrea, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En algunas realizaciones, la administración puede ser por vía oral, tópica, intravítrea, intramuscular, subcutánea o intravenosa. En algunas realizaciones, la administración es por vía oral. En algunas realizaciones, la administración es por vía intravítrea.

El régimen de dosificación, tal como las cantidades y frecuencias, variará dependiendo de diversos factores como el receptor del tratamiento, la enfermedad o trastorno que se está tratando y la gravedad del mismo, la composición que contiene el compuesto, el momento de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia

del compuesto, su tasa de eliminación y si se coadministra o no otro fármaco.

Extractos

En un aspecto, la presente divulgación también proporciona un extracto de ciertas medicinas tradicionales chinas (TCM) que tienen actividades antibacterianas. La expresión Medicina Tradicional China debe interpretarse de manera amplia e incluye medicamentos chinos tanto basados en hierbas como no, por ejemplo, como se describe en las secciones correspondientes de la Farmacopea de la República Popular China (edición actual). Como se detalla en la sección de Ejemplos, se encontró que varias TCM tenían actividades contra un microorganismo representativo en este documento, *B. megaterium*. Si bien algunos de los componentes aislados de estas TCM se identificaron además como activos contra *B. megaterium*, los propios extractos pueden ser útiles para tratar infecciones por los microorganismos del presente documento y las enfermedades o trastornos asociados, tales como la AMD.

Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para tratar o prevenir la AMD en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto un extracto de una o más TCM seleccionadas de regaliz. (p.ej., *Glycyrrhiza uralensis*), ruibarbo (p. ej., *Rheum palmatum*), Raíz de peonía blanca (p.ej., *Cynanchum otophyllum*), forsitia (p. ej., *Forsythia suspense*), Fructus aurantii (p.ej., *Citrus aurantium L.*), Rehmannia glutinosa (p.ej., *Rehmannia glutinosa Libosch*), cáscara de mandarina (p.ej., *Citrus reticulata Blanco*) y notoginseng (p. ej., *Panax notoginseng*). En algunas realizaciones, la AMD puede ser degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas, que incluyen drusas duras, drusas blandas, drusas mixtas y/o drusas degradadas, por ejemplo, degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas blandas. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar, o haber identificado, que el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el sujeto está infectado, p. ej., en el espacio intraocular, con un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*.

En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona un método para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo en el presente documento, o un método para tratar una infección con un microorganismo en el presente documento, tal como *Bacillus megaterium*, en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto un extracto de uno o más TCM seleccionadas de regaliz (p.ej., *Glycyrrhiza uralensis*), ruibarbo (p. ej., *Rheum palmatum*), raíz de peonía blanca (p.ej., *Cynanchum otophyllum*), forsitia (p. ej., *Forsythia suspense*), Fructus aurantii (p.ej., *Citrus aurantium L.*), Rehmannia glutinosa (p. ej., *Rehmannia glutinosa Libosch*), cáscara de mandarina (p.ej., *Citrus reticulata Blanco*) y notoginseng (p. ej., *Panax notoginseng*). En algunas realizaciones, el sujeto padece AMD. En algunas realizaciones, el sujeto no padece AMD. En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de desarrollar AMD. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una infección ocular con el microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar, o haber identificado, que el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, el microorganismo, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra además un antibiótico y/o una medicación anti-VEGF, p. ej., como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, el extracto puede ser un extracto de una única TCM. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de regaliz. (p.ej., *Glycyrrhiza uralensis*). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de ruibarbo (p. ej., *Rheum palmatum*). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de raíz de peonía blanca. (p.ej., *Cynanchum otophyllum*). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de forsitia (p. ej., *Forsythia suspense*). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de Fructus Aurantii. (p.ej., *Citrus aurantium L.*). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de Rehmannia glutinosa. (p. ej., *Rehmannia glutinosa Libosch*), cáscara de mandarina (p.ej., *Citrus reticulata Blanco*). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de notoginseng. (p. ej., *Panax notoginseng*).

En algunas realizaciones, el extracto puede ser un extracto de una combinación de dos o más TCM. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de dos o más TCM seleccionados de regaliz (p.ej., *Glycyrrhiza uralensis*), ruibarbo (p. ej., *Rheum palmatum*), raíz de peonía blanca (p.ej., *Cynanchum otophyllum*), forsitia (p. ej., *Forsythia suspense*), Fructus aurantii (p.ej., *Citrus aurantium L.*), Rehmannia glutinosa (p.ej., *Rehmannia glutinosa Libosch*), cáscara de mandarina (p.ej., *Citrus reticulata Blanco*) y notoginseng (p. ej., *Panax notoginseng*). En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de (a) una TCM seleccionada de regaliz (p.ej., *Glycyrrhiza uralensis*), ruibarbo (p.ej., *Rheum palmatum*), raíz de peonía blanca (p.ej., *Cynanchum otophyllum*), forsitia (p.ej., *Forsythia suspense*), Fructus Aurantii (p.ej., *Citrus aurantium L.*), Rehmannia glutinosa (p.ej., *Rehmannia glutinosa Libosch*), cáscara de mandarina (p. ej., *Citrus reticulata Blanco*) y notoginseng (p.ej., *Panax notoginseng*); y (b) una o más de otras TCM. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al sujeto un extracto de (a) 1-7, pero no todos, una TCM, en cualquier combinación, cada una seleccionada independientemente de *Glycyrrhiza uralensis*, *Rheum palmatum*, *Cynanchum otophyllum*, *Forsythia suspense*, *Citrus aurantium L.*, *Rehmannia glutinosa Libosch*, *Citrus reticulata Blanco*, y *Panax notoginseng*; y opcionalmente (b) una o más TCM diferentes.

En el presente documento, el extracto se prepara normalmente según la práctica común de las medicinas tradicionales.

Véase, p. ej., la sección de Ejemplos. Cuando se utilizan dos o más TCM, el extracto se puede preparar extrayendo cada TCM individualmente (o extrayendo cualquier subgrupo de las TCM) y combinando luego los extractos; o extrayendo las dos o más TCM juntas. Normalmente, el extracto es un extracto acuoso. En algunas realizaciones, también puede ser útil un extracto no acuoso. También cabe señalar que para algunas TCM pueden ser útiles diversas partes de la planta, tales como las hojas, tallos, raíces, frutos, semillas, etc. En realizaciones del presente documento, el extracto no se limita a ninguna parte específica de la planta de TCM, según corresponda.

En el presente documento, los extractos pueden existir o administrarse en forma líquida, semisólida, sólida o en cualquier otra forma. Por ejemplo, los extractos se pueden administrar como una solución, suspensión o emulsión acuosa. Alternativamente, los extractos también se pueden preparar en forma de cápsulas, comprimidos, polvos, etc. y administrarse en consecuencia, normalmente por vía oral. La administración de los extractos puede seguir la práctica típica con respecto a las TCM y no se limita a una vía de administración particular. El régimen de dosificación, tal como las cantidades y frecuencias, se puede ajustar en función de diversos factores, tales como el receptor del tratamiento, la enfermedad o trastorno que se está tratando y la gravedad del mismo, la composición que contiene el extracto, el momento de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del extracto, su tasa de eliminación y si se coadministra o no otro fármaco. En algunas realizaciones, el extracto se administra en una cantidad eficaz para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*, en el sujeto, p. ej., en el ojo (p. ej., en el espacio intraocular), la sangre y/o el tracto gastrointestinal, tal como el intestino del sujeto.

Antibióticos

Como se analiza en el presente documento, la presente invención se basa en parte en el descubrimiento inesperado de que el entorno intraocular no es estéril y cierta microbiota intraocular puede ser causa patógena de AMD. Por tanto, cualquier antibiótico, tales como los conocidos en la técnica, puede ser útil para tratar infecciones por los microorganismos del presente documento y puede usarse para tratar o prevenir la AMD. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la presente divulgación también proporciona un método para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*, un método para tratar una infección (p. ej., una infección ocular, tal como en el espacio intraocular) por un microorganismo del presente documento, y/o un método para tratar o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con el microorganismo o la infección, tal como la AMD, en un sujeto que lo necesita; el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un antibiótico. En algunas realizaciones, se puede utilizar cualquiera de los antibióticos disponibles comercialmente, p. ej., los aprobados por la FDA de EE. UU. En algunas realizaciones, los antibióticos se pueden caracterizar como antibióticos de amplio espectro. En algunas realizaciones, los antibióticos pueden ser antibióticos contra bacterias grampositivas. En algunas realizaciones, el sujeto padece AMD. En algunas realizaciones, el sujeto no padece AMD. En algunas realizaciones, el sujeto tiene riesgo de desarrollar AMD. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una infección ocular, p. ej., con uno de los microorganismos del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, la AMD puede ser degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas, incluyendo drusas duras, drusas blandas, drusas mixtas y/o drusas degradadas, por ejemplo, degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad con síntomas de drusas blandas. En algunas realizaciones, el método comprende además identificar, o haber identificado, que el sujeto está infectado con, p. ej., en el espacio intraocular, un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, el sujeto está infectado, p. ej., en el espacio intraocular, con un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*. En algunas realizaciones, al sujeto se le administra además una medicación anti-VEGF, p. ej., como se describe en el presente documento.

Los compuestos de la presente divulgación (véase, p. ej., la sección Compuestos) normalmente tienen actividad antibacteriana y, por lo tanto, pueden ser antibióticos. Sin embargo, los antibióticos descritos en esta sección pueden ser independientes de los compuestos de la presente divulgación (p. ej., como se define en el presente documento). En algunas realizaciones, los antibióticos también son compuestos de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los antibióticos no son compuestos de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los antibióticos y los compuestos de la presente divulgación se usan juntos en una terapia combinada, los cuales se pueden administrar a un sujeto que lo necesita de manera concurrente (p. ej., en una forma de dosificación única) o secuencialmente en cualquier orden.

En algunas realizaciones, el antibiótico puede ser un antibiótico β -lactámico, un antibiótico aminoglicosídico, un antibiótico de tetraciclina, un antibiótico de cloranfenicol, un antibiótico macrólido, un antibiótico glicopeptídico, un antibiótico de quinolona, un antibiótico de nitroimidazol, un antibiótico de rifamicina, un antibiótico de equinocandinas, un antibiótico poliénico, un antibiótico de pirimidina, un antibiótico de alilaminas o un antibiótico azólico, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los antibióticos pueden incluir uno o más de los siguientes: antibióticos β -lactámicos, que incluyen penicilinas (p. ej., penicilina V), amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, piperacilina, pivampicilina, pivmecilinam, ticarcilina, cefalosporinas tales como cefacetilo, cefadroxilo, cefalexina, cefaloglicina, cefalonio, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, cefatrizina, cefazafur, cefazedona, cefazolina, cefradina, cefroxadina, ceftazol, cefaclor, cefamandol, cefmetazol, cefonicida, cefotetan, ceftiofina, cefprozil, cefuroxima, cefuzonam, cefcapeno, cefdaloxima, cefdinir, cefditoren, cefetamet, cefixima, cefmenoxima, cefodizima, cefotaxima, cefpimizol, cefpodoxima, cefteram, ceftibuten,

ceftiofur, ceftiolen, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefclidina, cefepima, cefluprenam, cefoselis, cefozopran, cefpiroma, cefquinoma, ceftobiprol, ceftarolina, cefaclomezina, cefaloram, cefaparole, cefcanel, cefedrolor, cefempidona, cefetizol, cefivitril, cefmatileno, cefmepidium, cefovecina, cefoxazol, cefrotil, cefsumida, cefuracetima, ceftióxido, tienamicinas, monobactamas, inhibidores de β -lactamasas, metoxipenicilinas, etc.;
 5 antibióticos aminoglucósidos, que incluyen: estreptomina, gentamicina, kanamicina (p. ej., kanamicina A), tobramicina, amikacina, neomicina (p. ej., neomicina B, neomicina C, neomicina E), ribomicina, micronomicina, azitromicina, dibekacina, sisomicina, netilmicina, paramomicina, bramicina, etc.; Antibióticos de tetraciclina, que incluyen: tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina y doxiciclina; antibióticos de cloranfenicol, que incluyen:
 10 cloranfenicol, tiamfenicol, etc.; antibióticos macrólidos, que incluyen: eritromicina, leucomicina, eritromicina inodora, acetilspiramicina, medimicina, josamicina, azitromicina, claritromicina, diritromicina, oxitromicina, telitromicina, etc.; antibióticos glicopeptídicos, que incluyen: vancomicina, norvancomicina, teicoplanina, etc.; antibióticos de quinolona, que incluyen: norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, pefloxacina, gatifloxacina, enoxacin, lomefloxacina, ácido nalidíxico, levofloxacina, moxifloxacina, besifloxacina; antibióticos de nitroimidazol, que incluyen: metronidazol, tinidazol, ornidazol, etc.; antibióticos rifamicinoides, que incluyen: rifampicina; antibióticos de equinocandina;
 15 antibióticos poliénicos; antibióticos pirimidínicos; antibióticos de allamina; antibióticos azólicos; otros antibióticos: fosfomicina, capreomicina, cicloserina, lincomicina, clindamicina, mitomicina, actinomicina D, bleomicina, doxorubicina, isoniazida, pirazinamida, ciclosporina, combinaciones de polimixina B tales como polimixina B/trimetoprima, polimixina B/bacitracina, polimixina B/neomicina/gramicidina, etc.

En algunas realizaciones, el antibiótico se puede seleccionar entre amikacina, amoxicilina, ampicilina, arsfenammina, azitromicina, azlocilina, aztreonam, bacitracina, capreomicina, carbenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoren, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cloranfenicol, cilastatina, claritromicina, clavulanato, clindamicina, clofazimina, cloxacilina, colistina, cicloserina, dalfopristina, dapsona, daptomicina, dicloxacilina, diritromicina, doripenem, doxiciclina, eritromicina, etambutol, etionamida, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, ácido fusídico, gentamicina, imipenem, isoniazida, kanamicina, lincomicina, linezolid, loracarbef, mafenida, meropenem, metilicina, metronidazol, mezlocilina, minociclina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoina, oxacilina, oxitetraciclina, paromomicina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, platensimicina, Polimixina B, pirazinamida, quinupristina, rapamicina, rifabutina, rifampicina, rifampina, rifapentina, rifaximina, roxitromicina, sulfadiazina de plata, espectinomicina, estreptomina, sulbactam, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, tazobactam, teicoplanina, telavancina, telitromicina, temocilina, tetraciclina, tiamfenicol, ticarcilina, tigeciclina, tinidazol, tobramicina, trimetoprim, troleandomicina, vancomicina, enoxacin, lomefloxacina, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, ofloxacin, norfloxacin, cefotetan, cefonicida, cefradina, cefapirina, cefalotina, cefmetazol, cefotaxima, moxalactama, cefepima, ceftarolina fosamil, ceftobiprol, dalbavancina, demeclociclina, metaciclina, ertapenem, fidaxomicina, geldanamicina, herbimicina, posizolida, radezolida, torezolida, oritavancina, espiamicina, sulfadimetoxina, sulfonamidocrisoidina, gemifloxacina, nadifloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, teixobactina, malacidinas y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el antibiótico se administra en una cantidad eficaz para matar o inhibir el crecimiento de un microorganismo del presente documento, tal como *Bacillus megaterium*, en el sujeto, p. ej., en el ojo (p. ej., en el espacio intraocular), la sangre y/o el tracto gastrointestinal, tal como el intestino del sujeto.

Los antibióticos pueden estar en cualquier forma, tal como en forma de o en mezcla con sus respectivas sales farmacéuticamente aceptables. Los antibióticos pueden formularse y administrarse según su vía de administración conocida y no están particularmente limitadas. En algunas realizaciones, la administración puede ser por vía oral, tópica, intravítrea, intramuscular, subcutánea o intravenosa. En algunas realizaciones, la administración es por vía oral. En algunas realizaciones, la administración es por vía intravítrea.

El régimen de dosificación, tal como las cantidades y frecuencias, variará dependiendo de diversos factores como el receptor del tratamiento, la enfermedad o trastorno que se está tratando y la gravedad del mismo, la composición que contiene el antibiótico, el momento de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del antibiótico, su tasa de eliminación y si se coadministra o no otro fármaco.

Definiciones

Debe entenderse que se mantienen las valencias adecuadas para todos los restos y combinaciones de los mismos.

También debe entenderse que una realización específica de un resto variable en el presente documento puede ser igual o diferente que otra realización específica que tenga el mismo identificador.

Los grupos adecuados para las variables en los compuestos de Fórmulas I, II, III, IV-1, IV-2, V o cualquiera de sus subfórmulas, según corresponda, se seleccionan independientemente. Las realizaciones descritas de la presente invención se pueden combinar. Dicha combinación está contemplada y dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, las definiciones de una de las variables se pueden combinar con cualquiera de las definiciones de cualquier otra de las variables en las Fórmulas I, II, III, IV-1, IV-2, V, o cualquier subfórmula de las mismas.

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican según la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987. La divulgación no pretende estar limitada de ninguna manera por la lista ejemplar de sustituyentes descritos en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diversas formas isómeras, p. ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar a partir de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluida la cromatografía de líquidos quiral de alta resolución (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétricas. Véase, por ejemplo, Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La divulgación abarca adicionalmente compuestos descritos en el presente documento como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, alternativamente, como mezclas de varios isómeros que incluyen mezclas racémicas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto(s) de la presente divulgación" se refiere a cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la sección "Compuestos", tales como aquellos según las Fórmulas I, II, III, IV-1, IV-2, V, cualquiera de sus subfórmulas, o uno cualquiera o más de los compuestos 1-13, compuestos isotópicamente marcados de los mismos (tal como un análogo deuterado en donde uno de los átomos de hidrógeno está sustituido por un átomo de deuterio con una abundancia superior a su abundancia natural), posibles estereoisómeros de los mismos (incluidos diastereoisómeros, enantiómeros y mezclas racémicas), isómeros geométricos de los mismos, tautómeros de los mismos, isómeros conformacionales de los mismos, posibles compuestos tipo iones dipolares de los mismos, ésteres de los mismos (tales como ésteres farmacéuticamente aceptables) y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (p. ej., sales de adición de ácidos tales como sales de HCl o sales de adición de bases tal como sales de Na). Los compuestos de la presente divulgación no se limitan a ninguna forma particular en estado sólido, p. ej., pueden estar en una forma amorfa o polimorfa. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la presente divulgación se consideran composiciones de la presente divulgación, en donde los compuestos están asociados con agua o un disolvente, respectivamente.

Como se usa en el presente documento, la frase "administración" de un compuesto, "administrar" un compuesto u otras variantes de la misma significa proporcionar el compuesto o un profármaco (p. ej., un profármaco tipo éster) del compuesto al individuo que necesita tratamiento.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", usado solo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada. En algunas realizaciones, el alquilo puede incluir de uno a doce átomos de carbono (es decir, alquilo C₁₋₁₂) o el número de átomos de carbono designados (es decir, un alquilo C₁ tal como metilo, un alquilo C₂ tal como etilo, un alquilo C₃ tal como propilo o isopropilo, etc.). En una realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₁₀ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₃₋₁₀ de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₃₋₆ de cadena ramificada. En otra realización, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal. Grupos alquilo C₁₋₄ ejemplo no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo e isobutilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo", usado solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos alifáticos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂) o el número de carbonos designado. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene dos anillos. En una realización, el grupo cicloalquilo tiene un anillo. En otra realización, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₈. En otra realización, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₆. "Cicloalquilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo cicloalquilo, como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en donde el punto de unión está en el anillo cicloalquilo y, en tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillos cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo ejemplares no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "alquenilo", que se usa solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene uno, dos o tres dobles enlaces carbono-carbono. En una realización, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo C₂₋₆. En otra realización, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo C₂₋₄. Los grupos alquenilo ejemplares no limitantes incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-

butenilo, pentenilo y hexenilo.

5 Como se usa en el presente documento, el término "alquinilo", que se usa solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a tres triples enlaces carbono-carbono. En una realización, el alquinilo tiene un triple enlace carbono-carbono. En una realización, el grupo alquinilo es un grupo alquinilo C₂₋₆. En otra realización, el grupo alquinilo es un grupo alquinilo C₂₋₄. Los grupos alquinilo ejemplares no limitantes incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butenilo, pentinilo y hexinilo.

10 Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquilo", por sí solo o en combinación con otro término, significa, a menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo estable de cadena lineal o ramificada, que tiene preferiblemente de 2 a 14 carbonos, más preferiblemente de 2 a 10 carbonos en la cadena, uno o más de los cuales ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado de S, O, P y N, y en donde los átomos de nitrógeno, fosfina y azufre pueden opcionalmente estar oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos S, O, P y N se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, entre otros, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, O-CH₃, y -O-CH₂-CH₃. De manera similar, el término "heteroalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no es limitado por, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂- y -O-CH₂-CH₂-NH-CH₂-. Para los grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar uno o ambos extremos de la cadena (p. ej., alquilenoxi, alquilendioxo, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Aún más, para los grupos enlazantes alquileo y heteroalquileo, la dirección en donde está escrita la fórmula del grupo enlazante no implica ninguna orientación del grupo enlazante. Cuando se menciona "heteroalquilo", seguido de menciones de grupos heteroalquilo específicos, tales como -NR'R" o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y -NR'R" no son redundantes ni mutuamente excluyentes. Más bien, los grupos heteroalquilo específicos se citan para añadir claridad. Por lo tanto, el término "heteroalquilo" no debe interpretarse en el presente documento como excluyente de grupos heteroalquilo específicos, tales como -NR'R" o similar.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi", que se usa solo o como parte de otro grupo, se refiere a un radical de fórmula OR^{a1}, en donde R^{a1} es un alquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalcoxi" que se usa solo o como parte de otro grupo se refiere a un radical de fórmula OR^{a1}, donde R^{a1} es un cicloalquilo.

30 Como se usa en el presente documento, el término "alcanoílo", usado solo o como parte de otro grupo, se refiere a -C(O)R^{a1}, en donde R^{a1} es hidrógeno o un alquilo. Por ejemplo, alcanoílo C₁ se refiere a -C(O)H, alcanoílo C₂ se refiere a -C(O)CH₃.

35 Como se usa en el presente documento, el término "arilo", que se usa solo o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de seis a catorce átomos de carbono (es decir, arilo C₆₋₁₄). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo de arilo, como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclilo en donde el radical o punto de unión está en el anillo de arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono continúa para designar el número de átomos de carbono en el sistema de anillos arilo. En realizaciones del presente documento, se puede designar un anillo de arilo que se conecta a dos grupos, o un arileno, tal como en A-Aril-B. En tales casos, los dos puntos de unión se pueden seleccionar de forma independiente desde cualquiera de las posiciones disponibles.

40 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo (es decir, un heteroarilo de 5 a 14 miembros) y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En una realización, el heteroarilo tiene un heteroátomo, p. ej., un nitrógeno. En otra realización, el heteroarilo tiene 6 átomos en el anillo, p. ej., piridilo. En una realización, el heteroarilo es un heteroarilo bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos en el anillo, p. ej., un heteroarilo bicíclico que tiene 1, 2 ó 3 átomos de nitrógeno en el anillo, tal como quinolilo. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroarilo" también pretende incluir posibles N-óxidos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos cicloalquilo o heterociclilo en donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos condensados (arilo/heteroarilo). En realizaciones del presente documento, se puede designar un anillo heteroarilo que se conecta a dos grupos, o un heteroarileno, tal como en A-Heteroaril-B. En tales casos, los dos puntos de unión se pueden seleccionar de forma independiente desde cualquiera de las posiciones disponibles.

55 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterociclilo", que se usa solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos cíclicos saturados y parcialmente insaturados (p. ej., que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen uno, dos o tres anillos que tienen de tres a catorce miembros en el anillo (es decir, un heterociclo de 3 a 14 miembros) y al menos un heteroátomo. Cada heteroátomo se selecciona independientemente

del grupo que consiste en oxígeno, azufre, incluidos sulfóxido y sulfona, y/o átomos de nitrógeno, que pueden estar cuaternizados. Se pretende que el término "heterociclilo" incluya grupos ureido cíclicos tales como imidazolidinil-2-ona, grupos amida cíclicos tales como β -lactama, γ -lactama, δ -lactama y ϵ -lactama, y grupos carbamato cíclicos tales como oxazolidinil-2-ona. En una realización, el grupo heterociclilo es un grupo cíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de oxígeno y/o nitrógeno. El heterociclilo puede estar opcionalmente unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillos condensados, con puente o espiro, tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos heterociclilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heterocíclico, como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos cicloalquilo en donde el punto de unión está en el anillo cicloalquilo o heterocíclico, o sistemas de anillos en donde el anillo heterocíclico, como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo heterocíclico y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heterocíclicos.

Un grupo "opcionalmente sustituido", tal como un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente sustituido, un grupo alquino opcionalmente sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido, un grupo arilo opcionalmente sustituido y un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, se refiere al grupo respectivo que está sustituido o no sustituido. En general, el término "sustituido" significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (p.ej., un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permitido, p. ej., un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, p. ej., un compuesto que no experimenta transformación espontánea tal como por transposición, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Normalmente, cuando están sustituidos, los grupos opcionalmente sustituidos del presente documento pueden estar sustituidos con 1-5 sustituyentes. Los sustituyentes pueden ser un sustituyente de un átomo de carbono, un sustituyente de un átomo de nitrógeno, un sustituyente de un átomo de oxígeno o un sustituyente de un átomo de azufre, según corresponda. Dos de los sustituyentes opcionales pueden unirse para formar un anillo cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido. La sustitución puede ocurrir en cualquier átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno disponible y puede formar un espirociclo. Cuando una estructura de anillo bicíclico o policíclico se designa como conectada a dos grupos, cada punto de unión se puede seleccionar independientemente de cualquier posición disponible en cualquiera de los anillos. Normalmente, la sustitución en este documento no da como resultado un O-O, O-N, S-S, S-N (excepto el enlace SO₂-N), heteroátomo-halógeno, enlace heteroátomo-CN o enlace -C(O)-S o tres o más heteroátomos consecutivos, con excepción de O-SO₂-O, O-SO₂-N y N-SO₂-N, excepto que algunos de dichos enlaces o conexiones pueden permitirse si se encuentran en un sistema aromático estable.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el grupo no aromático "opcionalmente sustituido" puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, -OH, oxo (según corresponda), alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de O, S y N, heterociclilo de 4-7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de O, S y N, en donde cada uno de los alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, fenilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, oxo (según corresponda), alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el grupo aromático "opcionalmente sustituido" (incluidos los grupos arilo y heteroarilo) puede estar sin sustituir o sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, fenilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de O, S y N, heterociclilo de 4-7 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente de O, S y N, en donde cada uno de los alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, fenilo, heteroarilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de F, -OH, oxo (según corresponda), alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

Los sustituyentes de átomos de carbono ejemplares incluyen, entre otros, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃X⁺, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -RSS^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)N(R^{bb})₂, -OP(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)N(R^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(OR^{cc})₂, -P(R^{cc})₃X⁺, -P(OR^{cc})₃X⁺, -P(R^{cc})₄, -P(OR^{cc})₄, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃X⁺, -OP(OR^{cc})₂, -OP(OR^{cc})₃X⁺, -OP(R^{cc})₄, -OP(OR^{cc})₄, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{dd}; en donde X⁺ es un contraión;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono son reemplazados por el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

5 en cada caso, R^{aa} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{dd};

10 en cada caso, R^{bb} se selecciona independientemente de hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂)₂, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{dd}; en donde X⁻ es un contraión;

15 en cada caso, R^{cc} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{dd};

20 cada caso, R^{dd} se selecciona independientemente de halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -RSS^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})O^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)(O^{ee})₂, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales se pueden unir para formar =O o =S; en donde X⁻ es un contraión;

30 en cada caso, R^{ee} se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{gg};

35 en cada caso, R^{ff} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5 a 10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{gg}; y

40 en cada caso, R^{gg} es independientemente halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)X⁻, -NH₃X⁻, -N(O-alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)O-alquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NH₂SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -OSO₂-alquilo C₁₋₆, -SO-alquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)S-alquilo C₁₋₆, -SC(=S)S-alquilo C₁₋₆, -P(=O)(O-alquilo C₁₋₆)₂, -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(O-alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se pueden unir para formar =O o =S; en donde X⁻ es un contraión.

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo cargado positivamente para mantener la neutralidad electrónica.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor (flúor, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) o yodo (yodo, -I).

55 "Acilo" se refiere a un resto seleccionado del grupo que consiste en -C(=O)R^{aa}, -CHO, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, o -C(=S)SR^{aa}, en donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen en este documento.

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ejemplares incluyen, entre otros, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂)₂, alquilo C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5 a 14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{dd}, y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definieron anteriormente.

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno. Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, entre otros, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, alquilo C₁₋₁₀, ar-alquilo C₁₋₁₀, heteroar-alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3 a 14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, aralquilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{dd}, y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen en este documento. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los sustituyentes ejemplares del átomo de oxígeno incluyen, entre otros, -R^{aa}, -C(=O)SR^{aa}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -S(=O)R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃X⁻, -P(OR^{cc})₂, -P(OR^{cc})₃X⁻, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂ y -P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, en donde X⁻, R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en este documento. En determinadas realizaciones, el sustituyente del átomo de oxígeno presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3^a edición, John Wiley & Sons, 1999.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son aceptables con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. La expresión "éster farmacéuticamente aceptable" debe entenderse de manera similar.

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y similares se refieren a eliminar, reducir o mejorar una enfermedad o afección y/o los síntomas asociados con la misma. Aunque no está excluido, el tratamiento de una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, afección o los síntomas asociados con ella se eliminen por completo. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento" y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de volver a desarrollar una enfermedad o afección, o de una recurrencia de una enfermedad o afección previamente controlada, en un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible de volver a desarrollar una enfermedad o afección o una recurrencia de la enfermedad o afección. El término "tratar" y los sinónimos contemplan la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

El término "inhibición", "que inhibe" o "inhibir" se refiere a la capacidad de un compuesto para reducir, retardar, detener o prevenir la actividad de un proceso biológico particular (p. ej., el crecimiento de una bacteria con respecto al vehículo).

El término "sujeto" (alternativamente denominado en el presente documento "paciente") como se usa en el presente documento se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un vertebrado tal como un perro, un gato, un caballo o un mono.

Los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma marcada o enriquecida con isótopos que contienen uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que se encuentra más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, entre otros, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl y ¹²⁵I. Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

A menos que se indique expresamente lo contrario, las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas sólo si dichas combinaciones están químicamente permitidas y dan como resultado un compuesto estable. Un compuesto "estable" es un compuesto que se puede preparar y aislar y cuya estructura y propiedades permanecen o se puede hacer que permanezcan esencialmente sin cambios durante un período de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en el presente documento (p. ej., administración terapéutica a un sujeto).

Ejemplos

Ejemplo 1. *Bacillus megaterium* está enriquecido en drusas blandas de pacientes con AMD

5 Como se detalla en el documento WO2019080916 presentado como Solicitud PCT No. PCT/CN2018/112022, se llevaron a cabo análisis de secuenciación metagenómica en muestras de humor acuoso de 41 pacientes con cataratas (Cat), 20 con AMD, 18 con glaucoma (GLA), 9 con enfermedad de Betch (BD), 9 con síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) y 8 con endoftalmitis (EOS). Los resultados se analizan brevemente a continuación.

En resumen, se identificaron 14 especies bacterianas altamente enriquecidas en el HA de pacientes con AMD mediante análisis metagenómico. Véase la Tabla 1 a continuación:

Tabla 1

	Nombre de las bacterias	Cambio de pliegue (AMD vs Cat)	ValorP (AMD vs Cat)	Valor Q (AMD vs Cat)	AMD (promedio)	Cat (promedio)	Gla (promedio)	BD (promedio)	VKH (promedio)	EOS (promedio)
Alta abundancia	Bacillus licheniformis	324,1	1,7E-07	1,7E-06	0,187	0,000	0,002	0,000	0,000	0,000
	Bacillus megaterium	11,2	1,2E-05	6,2E-05	0,159	0,014	0,124	0,004	0,004	0,000
	Pseudomonas putida	8,3	2,1E-05	3,5E-05	0,530	0,064	0,087	0,053	0,053	0,001
	Stenotrophomona maltophilia	5,4	7,4E-08	2,5E-07	1,159	0,213	0,537	0,078	0,071	0,001
	Bacillus cereus	4,6	4,5E-07	8,9E-07	0,122	0,027	0,047	0,012	0,018	0,000
	Pseudomonas aeruginosa	1,9	1,3E-02	1,4E-02	0,696	0,375	0,678	0,059	0,068	0,000
	Staphylococcus epidermidis	1,7	1,4E-01	1,0E+00	3,130	1,801	1,054	1,000	1,263	20,668
	Staphylococcus aureus	1,6	1,7E-01	1,0E+00	0,610	0,388	0,302	0,064	0,067	0,256
	Staphylococcus haemolyticus	1,5	1,9E-01	1,0E+00	0,149	0,100	0,090	0,050	0,042	0,006
	Xanthomonas oryzae	73,1	9,2E-08	2,3E-07	0,054	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Baja abundancia	Cytophaga hutchinsonii	18,5	1,4E-04	1,9E-04	0,032	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000
	Enterococcus faecium	11,4	1,3E-02	1,3E-02	0,039	0,003	0,022	0,002	0,000	0,000
	Lactobacillus reuteri	3,5	6,6E-02	1,0E+00	0,051	0,014	0,011	0,001	0,003	
	Gardnerella vaginalis	2,8	1,3E-02	1,6E-02	0,041	0,015	0,015	0,019	0,044	
									0,013	
									0,000	

Mientras que se encontró que *P. acnes* era el microorganismo más abundante en el HA de los pacientes con AMD, *Bacillus licheniformis* (*B. licheniformis*) y *Bacillus megaterium* (*B. megaterium*) fueron las especies más enriquecidas, entre las 14 específicas de AMD, en muestras de AH de AMD (Tabla 1). Luego, los presentes inventores llevaron a cabo un análisis de PCR para investigar si las 14 bacterias específicas de la AMD podían detectarse en los tejidos con drusas duras o blandas, en comparación con los tejidos retinianos sin drusas de 6 portaobjetos oculares archivados de pacientes con AMD. Los resultados mostraron que solo se pudieron detectar 8 bacterias, entre las cuales *P. acnes* fue la especie más abundante y *B. megaterium* fue la única especie enriquecida en drusas blandas. Curiosamente, la abundancia relativa de *P. acnes* fue comparable en los tejidos lesionados con drusas duras, drusas blandas y lesión de AMD seca en comparación con los tejidos retinianos sin lesiones y sin drusas. La abundancia relativa de *B. megaterium* aumentó aproximadamente 18 veces en las drusas blandas en comparación con los tejidos sin drusas ni lesiones. Estos datos sugieren un posible papel de *B. megaterium* en la formación de drusas y la patogénesis de la AMD.

Ejemplo 2. *Bacillus megaterium* induce la activación del complemento, la piroptosis de las células del RPE in vitro e induce lesiones drusenoides en macacos

También detallado en el documento WO2019080916 presentado como Solicitud PCT No. PCT/CN2018/112022, los presentes inventores han demostrado que *Bacillus megaterium* puede inducir la activación del complemento, la piroptosis de las células del RPE in vitro y puede inducir lesiones drusenoides en macacos. Brevemente, los inventores encontraron que la infección in vitro con *B. megaterium*, pero no con *P. acnes*, condujo a la secreción de IL-1 β e IL-18 activas por las células del RPE, lo que sugiere que la infección de *B. megaterium* puede conducir a inflamación mediada por el RPE.

Además, se demostró que *B. megaterium* existe tanto en AH como en tejidos de la retina. Los inventores recogieron muestras de AH y de humor vítreo (VH) de pacientes con AMD y pudieron detectar ADN de *B. megaterium* tanto en muestras cultivadas como no cultivadas. Los inventores examinaron además si la inoculación subretiniana de cultivos de AH y VH que tenían *B. megaterium*, así como las especies individuales cultivadas de *B. megaterium*, condujo a una patología similar a la AMD en los macacos. Brevemente, alrededor de 20 UFC de bacterias (en 20 μ L de PBS) de cultivos AH, VH y *B. megaterium* se inyectaron por vía subretiniana y se utilizó PBS como control. El examen del fondo de ojo del macaco se realizó antes (día 0) y después de la inoculación bacteriana los días 1, 3, 35 y 47. La inyección de PBS solo dejó una cicatriz visible en la retina, mientras que todas las inoculaciones bacterianas condujeron a lesiones drusenoides en los tejidos de la retina. También eran visibles nódulos parecidos a drusas debajo de la capa del RPE. Los resultados de la hibridación fluorescente in situ también localizaron *B. megaterium* en tejidos drusenoides pero no en los tejidos normales después de la inoculación. También se detectó un aumento de la expresión de las proteínas C5A, CFH, CASPASE1 y NLRP3 en lesión drusenoides y tejidos paralecionados infectados con *B. megaterium* en comparación con la retina normal no infectada en macaco. En conjunto, los datos demuestran que la infección de *B. megaterium* puede activar el sistema del complemento e inducir patología drusenoides in vivo.

Ejemplo 3. Detección in vitro de compuestos que pueden inhibir el crecimiento de la microbiota

Para ensayar si ciertas Medicinas Tradicionales Chinas (TCM) puede controlar el crecimiento de *Bacillus megaterium* in vitro e in vivo, se realizó un ensayo de detección de sensibilidad a los antibióticos en placas Petri. Se ensayó la sensibilidad de *Bacillus megaterium* a varios componentes de 8 TCM diferentes, que incluyeron regaliz (*Glycyrrhiza uralensis*), Ruibarbo (*Rheum palmatum*), raíz de peonía blanca (*Cynanchum motophyllum*), forsitia (*Forsythia suspense*), Fructus Aurantii (*Citrus aurantium L.*), Rehmannia glutinosa (*Rehmannia glutinosa Libosch*), cáscara de mandarina (*Citrus reticulata Blanco*), y notoginseng (*Panax notoginseng*). Se ensayó que el extracto de estas medicinas tradicionales era positivo para matar o inhibir el crecimiento de *Bacillus megaterium*.

El procedimiento de selección de las TCM se muestra a continuación.

Se remojaron 100 g de TCM en 300 mL de agua durante aproximadamente 30 min, luego se hirvieron a fuego lento durante 20 a 40 minutos y se concentraron hasta aproximadamente 100 mL.

Preparación del tampón de crecimiento bacteriano (Sigma-Aldrich, EE. UU.): Peptona 5,0 g, extracto de carne 3,0 g, NaCl 5,0 g, agar 15,0 g y agua destilada 1,0 L, a pH 7,0. Se agregaron cinco miligramos de MnSO₄·H₂O al cultivo de *Bacillus* para facilitar la formación de esporas. El tampón se colocó en una olla a presión (HIRAYAMA, HEV-50, Japón) durante 30 minutos a 120 °C y luego se enfrió a 40-50 °C.

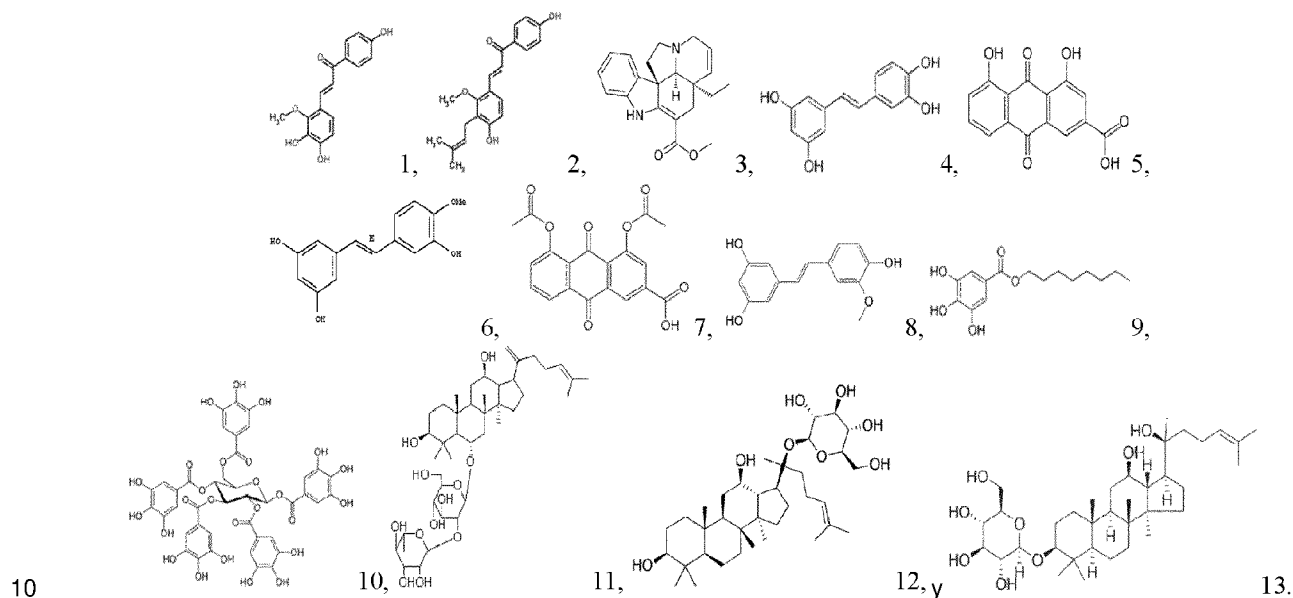
Se añadió un mililitro de solución de TCM a 15 mL de tampón de crecimiento, se mezcló y se introdujo en la placa de cultivo y se dejó reposar en la mesa limpia para que solidificara.

Se añadieron 100 μ L de la suspensión de *Bacillus megaterium* (concentración: 1 \times 10⁶/mL) a la placa y se extendió uniformemente usando un esparcidor esterilizado, luego se colocó en una incubadora a 37 °C (HettCube 200, Alemania) durante 24 h.

Se observó el crecimiento de la flora en la placa.

Se examinaron ocho TCM con función antibacteriana mediante experimentos preexperimentales, entre ellos regaliz, ruibarbo, raíz de peonía blanca, forsitia, fructus aurantii, Rehmannia glutinosa, cáscara de mandarina y notoginseng.

5 Siguiendo procedimientos de selección similares, también se examinaron los diversos componentes (cada uno de los cuales contenía un único compuesto químico) de los 8 TCM diferentes. Se encontró que los compuestos 1-13 a continuación eran los compuestos más activos para matar o inhibir el crecimiento de *Bacillus megaterium*. A la concentración ensayada, cada uno de los compuestos 1-13 mató e inhibió eficazmente el crecimiento de *Bacillus megaterium* en placas Petri. Otros compuestos ensayados no mataron ni inhibieron el crecimiento de *Bacillus megaterium* en placas Petri a la concentración ensayada. Los compuestos 1-8, 10-13 no son según la invención y están presentes sólo con fines ilustrativos.



Procedimiento experimental

Componentes para disolver: En una mesa limpia, los componentes de la TCM (cada uno contenía un único compuesto químico) se disolvieron agitando en agua destilada hasta una concentración de 20 g/L y se dejaron reposar durante la noche a temperatura ambiente.

15 Preparación del tampón de crecimiento bacteriano (Sigma-Aldrich, EE. UU.)

Se sembraron 15 mL del tampón y se esterizaron en autoclave durante 30 minutos a 120 °C.

Después de esterilizar la placa de cultivo y enfriarla hasta aproximadamente 50 °C, se añadieron 10 µL de cada componente y la mezcla se dejó reposar y solidificó. Las bacterias se sembraron en placas en el centro y se incubaron a 37 °C durante la noche.

20 Se observó el crecimiento de la flora en la placa. La Figura 3 muestra imágenes de las placas para los compuestos 1-13.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto 9 o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD),
5 que además comprende identificar o haber identificado al sujeto como infectado con un microorganismo en el espacio intraocular, en donde el microorganismo comprende *Bacillus megaterium*,

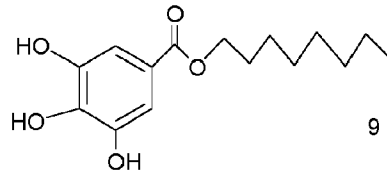


Figura 1

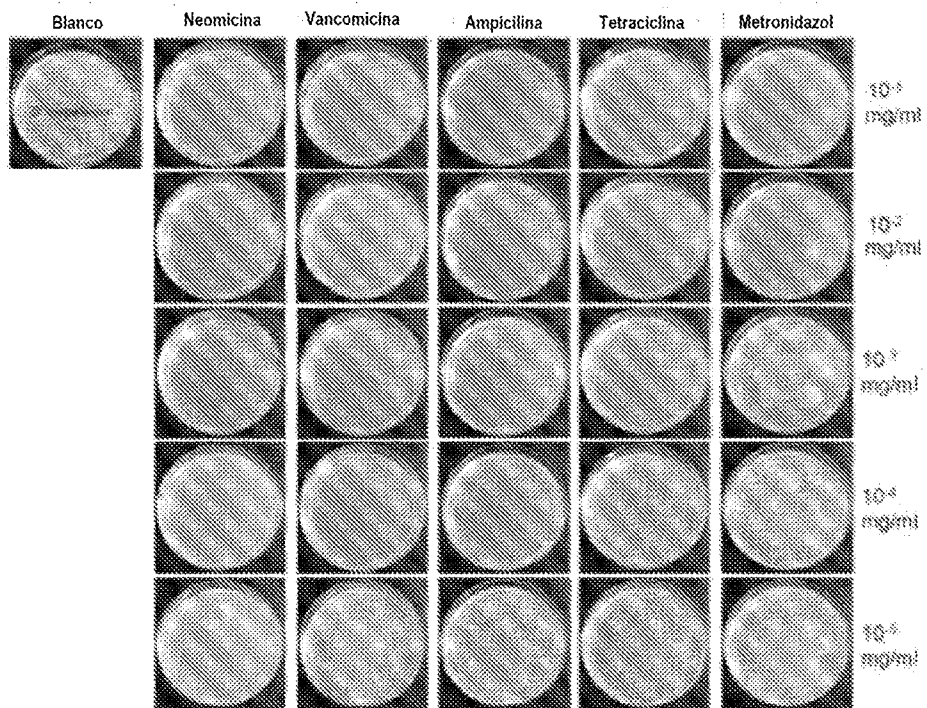


Figura 2

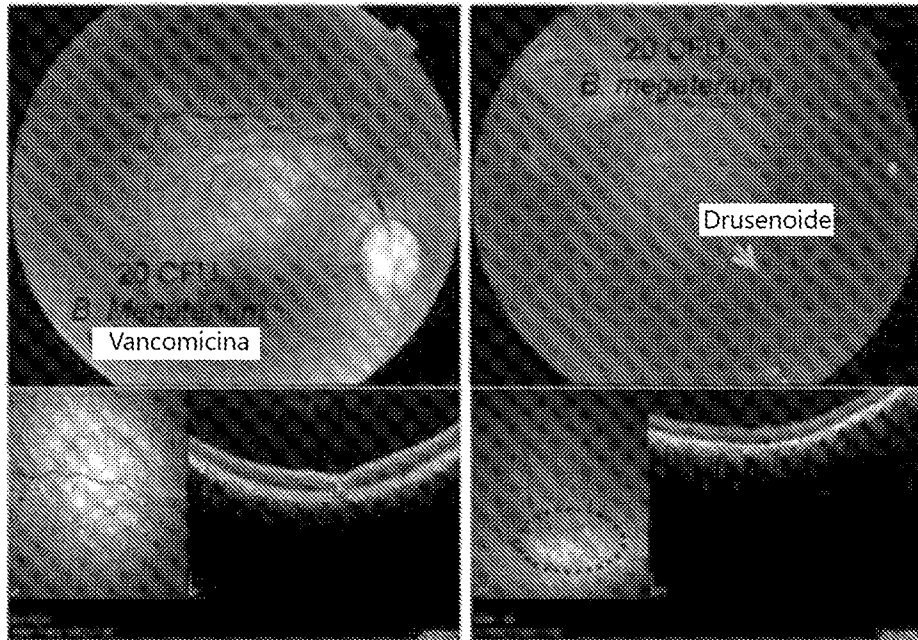
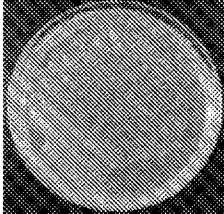
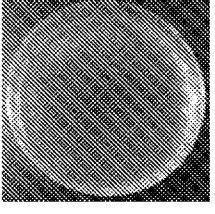
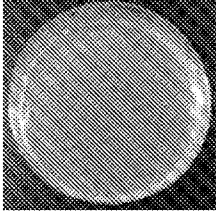
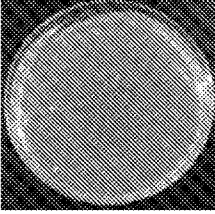
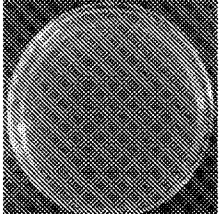
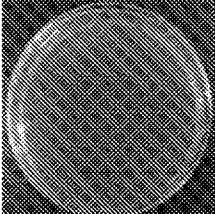
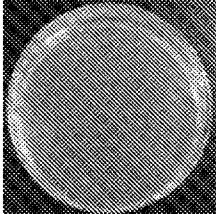
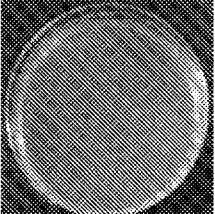
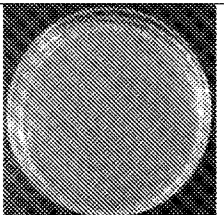
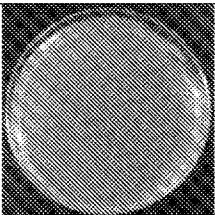
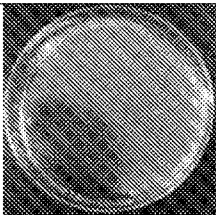
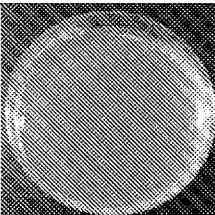


Figura 3

Los compuestos 1-8 y 10-13 no son según la invención y están presentes sólo con fines ilustrativos

Control	Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3
			
Compuesto 4	Compuesto 5	Compuesto 6	Compuesto 7
			
Compuesto 8	Compuesto 9	Compuesto 10	Compuesto 11
			
Compuesto 12	Compuesto 13		
