

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 897 527**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/195** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61K 31/166** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2010 PCT/US2010/040983**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2011 WO11003103**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2010 E 10794836 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021 EP 2448569**

54 Título: **Farmacología de moduladores del ciclo visual**

30 Prioridad:

**02.07.2009 US 222875 P**

**04.12.2009 US 266922 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**01.03.2022**

73 Titular/es:

**ACUCELA, INC. (100.0%)**  
**818 Stewart Street, Suite 1110**  
**Seattle, Washington 98101-3805, US**

72 Inventor/es:

**KUBOTA, RYO;**  
**BOMAN, NANCY;**  
**BAVIK, CLAES y**  
**SCOTT, IAN, L.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

### Observaciones:

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

ES 2 897 527 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

Farmacología de moduladores del ciclo visual

## 5 Antecedentes

Las enfermedades neurodegenerativas, tales como el glaucoma, la degeneración macular y la enfermedad de Alzheimer, afectan a millones de pacientes en todo el mundo. La pérdida de calidad de vida asociada a estas enfermedades es considerable.

10 El documento WO 2009/045479 A1 (Acucela; 9 de abril de 2009) describe compuestos derivados de alcoxifenilo y composiciones que comprenden estos compuestos, para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos neurodegenerativos, en particular, de enfermedades y trastornos oftálmicos tales como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la enfermedad de Stargardt.

15 El documento US 5049587 A (Taira *et al.*; 17 de septiembre de 1991) describe soluciones oftálmicas útiles para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma. Las soluciones oftálmicas contienen mabuterol (1-(4'-amino-3'-cloro-5'-trifluorometilfenil-2-*terc*-butilaminoetanol) como ingrediente activo preferido.

20 El documento US 4214001 A (Gunther *et al.*; 22 de julio de 1980) describe derivados de 1-(4-acilaminofenil)-2-aminoetanol. Estos compuestos se describen como útiles como analgésicos, uteroespasmolíticos y antiasmáticos.

## Sumario de la invención

25 Un primer aspecto de la invención es un compuesto no retinoide para su uso en un método de tratamiento de la distrofia macular de Stargardt, mediante administración oral, una vez al día, en donde la dosis es de 5 mg o 7 mg, en donde el compuesto no retinoide se selecciona entre (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, adaptado para proporcionar una respuesta normalizada de electroretinograma inferior al 50 % durante un período de tiempo de 4 a 36 horas después de que la concentración plasmática de dicho compuesto no retinoide haya disminuido a una  $C_{\text{máx}}$  de 0,3.

En una realización, dicho período de tiempo es de 4 a 10 horas.

35 En una realización, dicho período de tiempo es de 10 a 16 horas.

En una realización, dicho período de tiempo es de 16 a 24 horas.

En una realización, dicho período de tiempo es de 24 a 36 horas.

40 En una realización, la dosis es de 7 mg.

En una realización, la dosis es de 5 mg.

45 En una realización, la amplitud de la respuesta de conos se mantiene dentro del 10 % de la amplitud previa al tratamiento.

En una realización, la amplitud de la respuesta de conos se mantiene dentro del 20 % de la amplitud previa al tratamiento.

50 En una realización, la amplitud de la respuesta de conos se mantiene dentro del 30 % de la amplitud previa al tratamiento.

En una realización, el tratamiento no da como resultado ninguna deficiencia notable de la visión nocturna.

55 En una realización, el método no da como resultado ninguna pérdida notable de la visión fotópica.

En una realización, el método no produce ningún efecto detectable sobre la sensibilidad en condiciones fotópicas.

60 En una realización, el compuesto no retinoide se adapta para proporcionar una respuesta normalizada de electroretinograma mayor el día 1 que el día 2.

En una realización, el compuesto no retinoide se adapta para proporcionar una respuesta terapéutica mayor el día 2 que el día 1 después de la administración de una única dosis.

65 Un segundo aspecto de la invención es una forma farmacéutica sólida de liberación controlada que comprende un compuesto no retinoide seleccionado entre (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol y sales

farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso de acuerdo con el primer aspecto, en donde la  $T_{\text{máx}}$  plasmática se observa 12 horas después de la dosis.

## Descripción

5

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende la administración de un compuesto no retinoide que da como resultado una respuesta normalizada de electroretinograma de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 55 % después de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma es de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 %. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma es de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 25 %. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma es de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 %. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma es de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 55 %. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 16 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 20 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 24 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 30 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 30 horas a aproximadamente 36 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 42 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 42 horas a aproximadamente 48 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide.

35

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende la administración de una única dosis de un compuesto no retinoide que da como resultado una respuesta normalizada de electroretinograma mayor el día 1 que el día 2.

40

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende la administración de un compuesto no retinoide que da como resultado una respuesta terapéutica mayor el día 2 que el día 1 después de la administración de una única dosis.

45

En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta terapéutica se determina mediante electroretinografía.

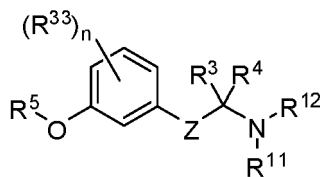
50

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmico que comprende la administración de un compuesto no retinoide que da como resultado una respuesta normalizada de electroretinograma inferior a aproximadamente el 50 % durante un período de tiempo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 36 horas después de que la concentración plasmática de dicho compuesto no retinoide haya disminuido a una  $C_{\text{máx}}$  de 0,3. En el presente documento también se describe un método en donde dicho período de tiempo es de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 10 horas. En el presente documento también se describe un método en donde dicho período de tiempo es de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 16 horas. En el presente documento también se describe un método en donde dicho período de tiempo es de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 24 horas. En el presente documento también se describe un método en donde dicho período de tiempo es de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas. En el presente documento también se describe un método en donde el compuesto no retinoide se administra por vía oral. En el presente documento también se describe un método en donde el compuesto no retinoide se administra por la mañana. En el presente documento también se describe un método en donde el compuesto no retinoide se administra al despertar del sueño. En el presente documento también se describe un método en donde el compuesto no retinoide se administra al despertar del sueño por la mañana.

60

65

En el presente documento también se describe un método en donde el compuesto no retinoide se selecciona entre un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o solvato farmacéuticamente aceptable, hidrato, sal, polimorfo, N-óxido o profármaco del mismo:



Fórmula (I)

en donde,

Z es un enlace,  $-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-$ ,  $-\text{X}-\text{C}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{C}(\text{R}^{36})(\text{R}^{37})-$  o  $-\text{X}-\text{C}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-$ ;

$\text{R}^1$ , y  $\text{R}^2$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , fluoroalquilo,  $-\text{OR}^6$  o  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ; o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  forman juntos un oxo;

$\text{R}^{31}$ , y  $\text{R}^{32}$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$  o fluoroalquilo;

$\text{R}^{36}$ , y  $\text{R}^{37}$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , fluoroalquilo,  $-\text{OR}^6$  o  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ; o  $\text{R}^{36}$  y  $\text{R}^{37}$  forman juntos un oxo; u opcionalmente,  $\text{R}^{36}$  y  $\text{R}^1$  forman juntos un enlace directo para proporcionar un doble enlace; u opcionalmente,  $\text{R}^{36}$  y  $\text{R}^1$  forman juntos un enlace directo, y  $\text{R}^{37}$  y  $\text{R}^2$  forman juntos un enlace directo para proporcionar un triple enlace;

$\text{R}^3$ , y  $\text{R}^4$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo unido a C; o  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  forman juntos un imino;

$\text{R}^5$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ , carbociclilaquilo, arilaquilo, heteroarilaquilo o heterociclilaquilo;

$\text{R}^7$ , y  $\text{R}^8$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{13}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{13}$  o  $\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ ; o  $\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

X es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{30})-$ ,  $-\text{C}(=\text{CH}_2)-$ ,  $-\text{C}(=\text{N}-\text{NR}^{35})-$  o  $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{35})-$ ;

$\text{R}^9$ , y  $\text{R}^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo,  $-\text{OR}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$  o carbociclilo; o  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  forman un oxo; u opcionalmente,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^1$  forman juntos un enlace directo para proporcionar un doble enlace; u opcionalmente,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^1$  forman juntos un enlace directo, y  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^2$  forman juntos un enlace directo para proporcionar un triple enlace;

$\text{R}^{11}$ , y  $\text{R}^{12}$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{23}$ ,  $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{23}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{23}$  o  $\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ ; o  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{12}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

cada  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{22}$  y  $\text{R}^{23}$  se selecciona independientemente entre alquilo, heteroalquilo, alqueno, arilo, arilaquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

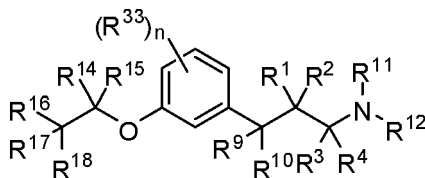
$\text{R}^6$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{30}$ ,  $\text{R}^{34}$  y  $\text{R}^{35}$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

$\text{R}^{20}$ , y  $\text{R}^{21}$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{22}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{22}$  o  $\text{SO}_2\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$ ; o  $\text{R}^{20}$  y  $\text{R}^{21}$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo; y

cada  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{R}^{26}$ ,  $\text{R}^{27}$ ,  $\text{R}^{28}$  y  $\text{R}^{29}$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada  $\text{R}^{33}$  se selecciona independientemente entre halógeno,  $\text{OR}^{34}$ , alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

En el presente documento también se describe un método en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II)

en donde,

$\text{R}^1$ , y  $\text{R}^2$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_5$ , fluoroalquilo,  $-\text{OR}^6$  o  $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ; o  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  forman juntos un oxo;

$\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo; o  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  forman juntos un imino;

$\text{R}^7$ , y  $\text{R}^8$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo o  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ ; o

$\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;

$\text{R}^9$ , y  $\text{R}^{10}$  se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo,  $-\text{OR}^{19}$ ,  $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$  o carbociclilo; o  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  forman juntos un oxo;

R<sup>11</sup>, y R<sup>12</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo o -C(=O)R<sup>23</sup>; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo;  
 cada R<sup>13</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R<sup>6</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>34</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sup>20</sup>, y R<sup>21</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo, -C(=O)R<sup>22</sup>; o R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo;

R<sup>16</sup>, y R<sup>17</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>, halo o fluoroalquilo; o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, junto con el carbono al que están unidos forman un carbociclo;

cada R<sup>33</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, OR<sup>34</sup>, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4; y R<sup>18</sup> se selecciona entre un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

En el presente documento también se describe un método en donde el compuesto de Fórmula (II) se define además como

R<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> u -OR<sup>6</sup>;

R<sup>9</sup>, y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo u -OR<sup>19</sup>; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman juntos un oxo;

R<sup>6</sup> y R<sup>19</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

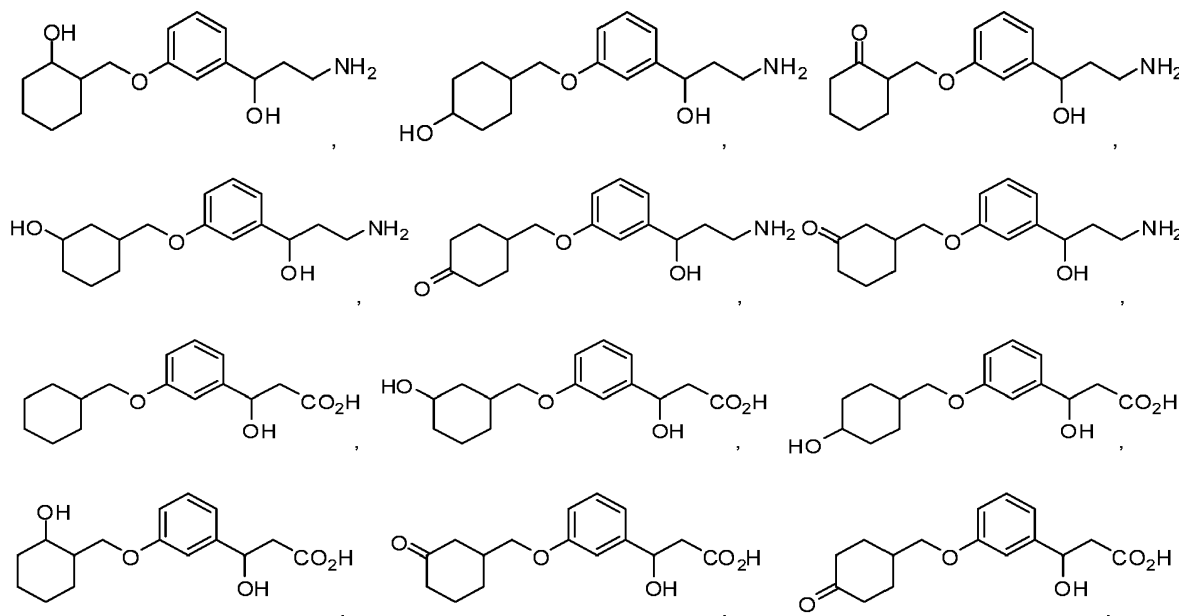
R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, junto con el carbono al que están unidos forman un carbociclo; y

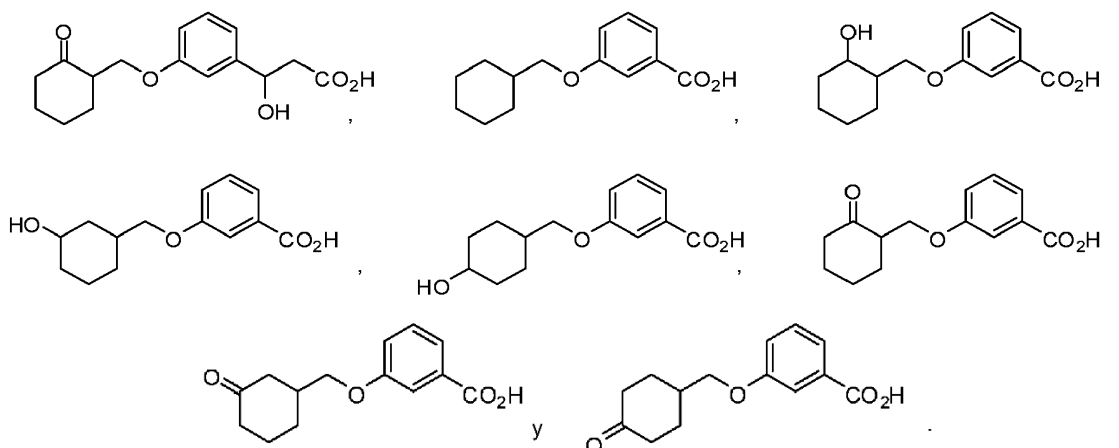
R<sup>18</sup> se selecciona entre un hidrógeno, alcoxi o hidroxi.

En el presente documento también se describe un método en donde el compuesto de Fórmula (II) se define además como R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R<sup>18</sup> es hidrógeno o hidroxi.

En el presente documento también se describe un método en donde el compuesto de Fórmula (II) es (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol.

En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o un trastorno oftálmicos que comprende la administración de un compuesto no retinoide en donde el compuesto no retinoide, o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, solvato farmacéuticamente aceptable, hidrato, sal, polimorfo, N-óxido o profármaco del mismo, se selecciona entre el grupo que consiste en:





5 En el presente documento también se describe un método en donde la dosis es de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 100 mg. En el presente documento también se describe un método en donde la dosis es de aproximadamente 75 mg. En el presente documento también se describe un método en donde la dosis es de aproximadamente 60 mg. En el presente documento también se describe un método en donde la dosis es de aproximadamente 40 mg.

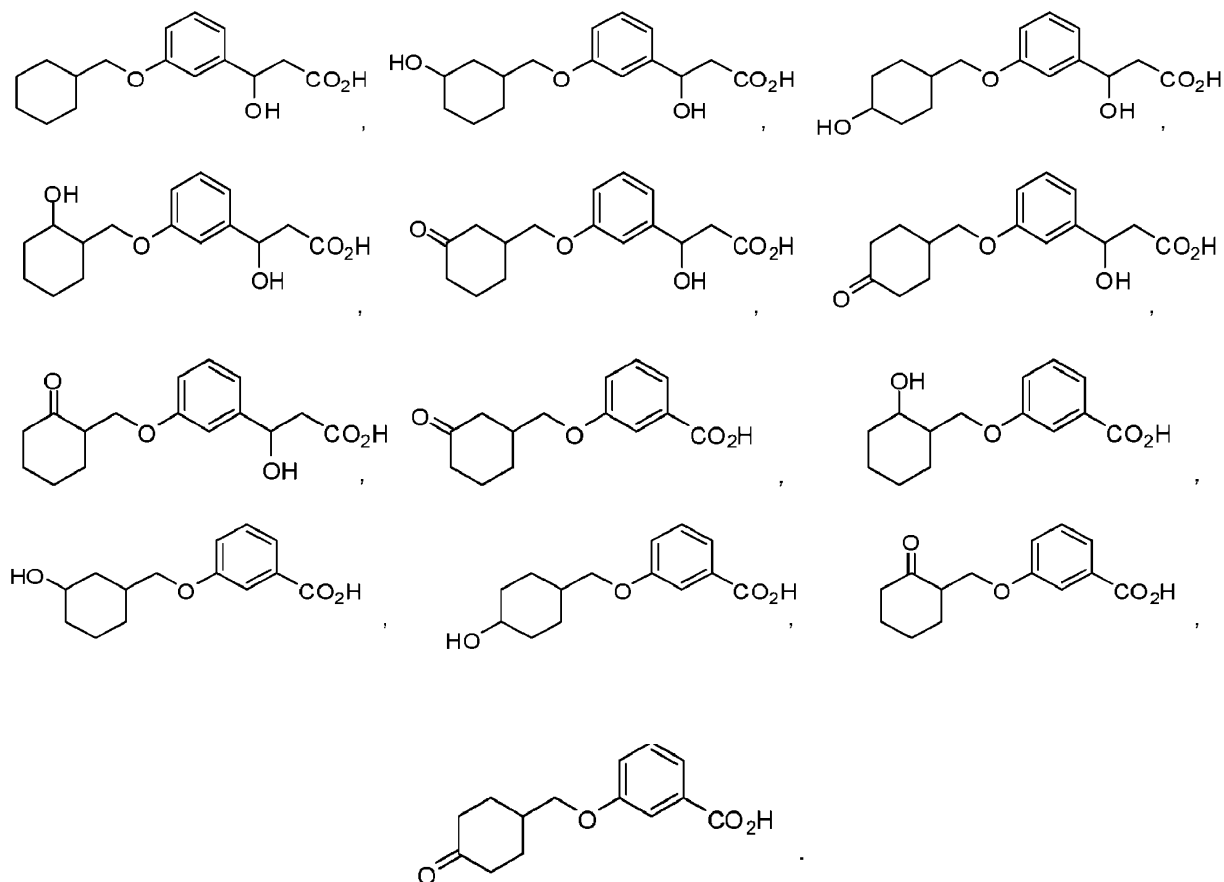
10 En el presente documento también se describe un método en donde la dosis es de aproximadamente 20 mg. En el presente documento también se describe un método en donde la dosis es de aproximadamente 7 mg. En el presente documento también se describe un método en donde la dosis es de aproximadamente 5 mg.

15 En el presente documento también se describe el método de determinación de la dosis que ha de administrarse para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos mediante la administración de un modulador no retinoide del ciclo visual que comprende la determinación de la respuesta normalizada de electroretinograma de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas después de la administración de una única dosis de dicho modulador no retinoide del ciclo visual. En el presente documento también se describe un método de determinación de la dosis que ha de administrarse para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos mediante la administración de un modulador no retinoide del ciclo visual que comprende la determinación de la respuesta normalizada de electroretinograma de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas después de la administración de una única dosis de dicho modulador no retinoide del ciclo visual.

20 En el presente documento también se describe una forma farmacéutica sólida de liberación controlada para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende un compuesto de Fórmula (I) en donde la  $T_{\text{máx}}$  plasmática se observa 12 horas después de la dosis.

25 En el presente documento también se describe una pauta de dosificación para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende un descanso del fármaco después de aproximadamente 3 meses de dosificación diaria continua a aproximadamente 12 meses de dosificación diaria continua. En el presente documento también se describe una pauta de dosificación en donde el descanso del fármaco es un período de tiempo de aproximadamente 3 días a aproximadamente 21 días. En el presente documento también se describe una pauta de dosificación en donde el descanso del fármaco es un período de tiempo de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 2 meses. En el presente documento también se describe un método en donde la enfermedad o el trastorno oftálmicos se seleccionan entre desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentaria, distrofia de cono-bastón, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, neuropatía óptica, enfermedad inflamatoria de la retina, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de prematuridad, lesión retiniana relacionada con la isquemia y la reperusión, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, uveítis, una lesión en la retina, un trastorno de la retina asociado a la enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado a la esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado a la enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado a una infección vírica, un trastorno de la retina relacionado con la sobreexposición a la luz, miopía y un trastorno de la retina asociado al SIDA. En el presente documento también se describe un método en donde la enfermedad el trastorno oftálmicos son la degeneración macular asociada a la edad o la distrofia macular de Stargardt. En el presente documento también se describe un método en donde la enfermedad el trastorno oftálmicos son la degeneración macular asociada a la edad seca. En el presente documento también se describe un método en donde la enfermedad el trastorno oftálmicos son la retinopatía diabética.

50 Una realización proporciona el compuesto, o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, solvato farmacéuticamente aceptable, hidrato, sal, polimorfo, N-óxido o profármaco del mismo, seleccionado entre:



y

### Breve descripción de los dibujos

Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente divulgación haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en la que se utilizan los principios de la tecnología, y a los dibujos adjuntos.

La Figura 1 proporciona un gráfico a escala lineal ilustrativo de la concentración plasmática de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol frente al tiempo después de la administración de una única dosis oral.

La Figura 2 proporciona un gráfico a escala logarítmica ilustrativo de la concentración plasmática de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol frente al tiempo después de la administración de una única dosis oral.

La Figura 3 proporciona una respuesta de EGR de un único paciente frente al tiempo de iluminación de la retina los días 1, 2 y 7, en comparación con el valor basal (sin tratamiento farmacológico) después de la administración de una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. La Fig. 3(a) corresponde a la dosis de 20 mg; La Fig. 3(b) corresponde a la dosis de 40 mg; y la Fig. 3(c) corresponde a la dosis de 60 mg.

La Figura 4 proporciona una respuesta normalizada de EGR frente al tiempo de iluminación de la retina el día 1 (4 horas después de la dosificación), en comparación con el valor basal (sin tratamiento farmacológico) después de la administración de una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. Las dosis examinadas son 20 mg, 40 mg, 60 mg y 75 mg.

La Figura 5 proporciona una respuesta normalizada de EGR frente al tiempo de iluminación de la retina el día 2 (24 horas después de la dosificación), en comparación con el valor basal (sin tratamiento farmacológico) después de la administración de una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. Las dosis examinadas son 20 mg, 40 mg, 60 mg y 75 mg.

La Figura 6 proporciona una tabla ilustrativa que compara la inhibición de la respuesta normalizada de EGR después de 30 minutos de iluminación de la retina frente a una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. Las mediciones del día 1 se obtuvieron 4 horas después de la dosis y las mediciones del día 2 se obtuvieron 24 horas después de la dosis.

La Figura 7 proporciona una respuesta normalizada de EGR frente al tiempo de iluminación de la retina, en comparación con el valor basal (sin tratamiento farmacológico) después de la administración de una única dosis oral de 75 mg de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol el día 1 (4 horas después de la dosis), el día 2 (24 horas después de la dosis), el día 4 y el día 7.

La Figura 8 proporciona una tabla ilustrativa que compara la inhibición de la respuesta normalizada de EGR

después de 30 minutos de iluminación de la retina frente al tiempo transcurrido después de la administración de una única dosis oral de 75 mg de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. Las mediciones del día 1 se obtuvieron 4 horas después de la dosis y las mediciones del día 2 se obtuvieron 24 horas después de la dosis.

La Figura 9 proporciona el gráfico de la concentración plasmática frente al tiempo determinado mediante el estudio descrito en el Ejemplo 1.

La Figura 10 proporciona la secuencia de recogida de datos de ERG utilizada en el estudio descrito en el Ejemplo 1.

La Figura 11 proporciona la curva de respuesta de ERG del Día 2 obtenida como se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 12 proporciona un resumen de los datos de supresión de ERG obtenidos como se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 13 proporciona la curva de respuesta de conos determinada mediante el estudio descrito en el Ejemplo 1.

## Descripción detallada

Los presentes inventores reconocen la necesidad de un tratamiento eficaz para tratar enfermedades o trastornos oftálmicos que dan como resultado una disfunción oftálmica, incluyendo los descritos anteriormente. En particular, los presentes inventores reconocen la necesidad de composiciones y métodos para tratar la enfermedad de Stargardt y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) sin provocar efectos secundarios no deseados adicionales, tales como la degeneración progresiva de la retina, afecciones de tipo ACL, acromatopsia, ceguera nocturna o adaptación a la oscuridad retardada, o deficiencia sistémica de vitamina A. Los presentes inventores también reconocen la necesidad de tratamientos eficaces para otras enfermedades y trastornos oftálmicos que afectan negativamente a la retina.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) afecta a entre diez y quince millones de pacientes en los Estados Unidos y es la principal causa de ceguera en poblaciones envejecidas de todo el mundo. La DMAE afecta a la visión central y provoca la pérdida de células fotorreceptoras en la parte central de la retina, denominada mácula. La degeneración macular puede clasificarse en dos tipos: forma seca y forma húmeda. La forma seca es más común que la húmeda; aproximadamente al 90 % de los pacientes con degeneración macular asociada a la edad se les diagnostica la forma seca. La forma húmeda de la enfermedad y la atrofia geográfica, que es el fenotipo de la fase final de la DMAE de forma seca, provoca la pérdida de visión más grave. Se cree que todos los pacientes que desarrollan la DMAE de forma húmeda han desarrollado previamente la DMAE de forma seca durante un período de tiempo prolongado. Las causas exactas de la DMAE siguen siendo desconocidas. La forma seca de la DMAE puede ser el resultado de la senescencia y el adelgazamiento de los tejidos maculares asociados a la deposición de pigmento en el epitelio pigmentario retiniano macular. En la DMAE de forma húmeda, crecen nuevos vasos sanguíneos debajo de la retina, forman tejido cicatricial, sangran y pierden líquido. La retina que la recubre puede resultar gravemente dañada, creando áreas "ciegas" en la visión central.

Para la gran mayoría de los pacientes que tienen la forma seca de la DMAE, todavía no se dispone de ningún tratamiento eficaz. Debido a que la forma seca de la DMAE precede al desarrollo de la forma húmeda de la DMAE, la intervención terapéutica para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad en la DMAE de forma seca beneficiaría a los pacientes con la forma seca de la DMAE y podría reducir la incidencia de la forma húmeda de la DMAE.

La disminución de la visión notada por el paciente o los rasgos característicos detectados por un oftalmólogo durante un examen ocular rutinario pueden ser el primer indicador de la DMAE. La formación de "drusas", o residuos membranosos bajo el epitelio pigmentario retiniano de la mácula es, con frecuencia, el primer signo físico de que se está desarrollando DMAE. Los síntomas tardíos incluyen la percepción de distorsión de las líneas rectas y, en casos avanzados, aparece un área oscura y borrosa o un área con ausencia de visión en el centro de la visión; y/o puede haber cambios en la percepción del color.

También pueden producirse diferentes formas de degeneraciones maculares vinculadas a la genética en pacientes más jóvenes. En otras maculopatías, los factores de la enfermedad son hereditarios, nutricionales, traumáticos, infecciosos u otros factores ecológicos.

"Glaucoma" es un término amplio utilizado para describir un grupo de enfermedades que provocan una pérdida de campo visual lentamente progresiva, por lo general de forma asintomática. La falta de síntomas puede conducir al retraso del diagnóstico del glaucoma hasta las fases terminales de la enfermedad. Se calcula que la prevalencia del glaucoma es de 2,2 millones en los Estados Unidos, con aproximadamente 120.000 casos de ceguera atribuibles a esta enfermedad. La enfermedad es particularmente prevalente en Japón, que tiene cuatro millones de casos registrados. En muchas partes del mundo, el tratamiento es menos accesible que en Estados Unidos y Japón, por lo tanto, el glaucoma es una de las principales causas de ceguera en todo el mundo. Aunque los sujetos afectados por glaucoma no se queden ciegos, su visión con frecuencia está muy deteriorada.

La pérdida progresiva del campo visual periférico en el glaucoma está causada por la muerte de las células ganglionares de la retina. Las células ganglionares son un tipo específico de neuronas de proyección que conectan el ojo con el cerebro. El glaucoma por lo general va acompañado de un aumento de la presión intraocular. El tratamiento



actual incluye el uso de fármacos que reducen la presión intraocular; sin embargo, los métodos contemporáneos para reducir la presión intraocular con frecuencia son insuficientes para detener totalmente la progresión de la enfermedad. Se cree que las células ganglionares son susceptibles a la presión y pueden sufrir una degeneración permanente antes de la disminución de la presión intraocular. Se observa un número creciente de casos de glaucoma de tensión normal en los que las células ganglionares se degeneran sin que se observe un aumento de la presión intraocular. Los fármacos actuales para el glaucoma solo tratan la presión intraocular y son ineficaces para prevenir o revertir la degeneración de las células ganglionares.

Informes recientes sugieren que el glaucoma es una enfermedad neurodegenerativa, similar a la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson en el cerebro, excepto porque afecta específicamente a las neuronas retinianas. Las neuronas retinianas del ojo se originan en las neuronas diencefálicas del cerebro. Aunque con frecuencia se piensa erróneamente que las neuronas retinianas no forman parte del cerebro, las células retinianas son componentes clave del sistema nervioso central, que interpretan las señales de las células fotosensibles.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia entre las personas mayores. La demencia es un trastorno cerebral que afecta gravemente a la capacidad de una persona para realizar sus actividades cotidianas. El Alzheimer es una enfermedad que afecta a cuatro millones de personas solo en los Estados Unidos. Se caracteriza por la pérdida de células nerviosas en áreas del cerebro que son vitales para la memoria y otras funciones mentales. Los fármacos disponibles actualmente pueden mejorar los síntomas de la EA durante un período de tiempo relativamente limitado, pero no hay fármacos disponibles que traten la enfermedad o detengan totalmente el deterioro progresivo de las funciones mentales. Investigaciones recientes sugieren que las células gliales que dan soporte a las neuronas o células nerviosas pueden tener defectos en los enfermos de EA, pero la causa de la EA sigue siendo desconocida. Los individuos con EA parecen tener una mayor incidencia de glaucoma y degeneración macular asociada a la edad, lo que indica que una patogenia similar puede subyacer a estas enfermedades neurodegenerativas del ojo y del cerebro. (Véase Giasson *et al.*, *Free Radic. Biol. Med.* 32:1264-75 (2002); Johnson *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:11830-35 (2002); Dentchev *et al.*, *Mol. Vis.* 9:184-90 (2003)).

La muerte de las células neuronales subyace a la patología de estas enfermedades. Desgraciadamente, se han descubierto muy pocas composiciones y métodos que potencien la supervivencia de las células neuronales de la retina, particularmente la supervivencia de las células fotorreceptoras. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar y desarrollar composiciones que puedan utilizarse para el tratamiento y la profilaxis de una serie de enfermedades y trastornos de la retina que tienen la muerte de las células neuronales como un elemento primario, o asociado, en su patogenia.

En las células fotorreceptoras de los vertebrados, la irradiación de un fotón provoca la isomerización del cromóforo 11-*cis*-retinilideno a todo-*trans*-retinilideno y el desacoplamiento de los receptores de opsinas visuales. Esta fotoisomerización desencadena cambios conformacionales de las opsinas, que, a su vez, inician la cadena bioquímica de reacciones denominada fototransducción (Filipek *et al.*, *Annu. Rev. Physiol.* 65:851-79 (2003)). La regeneración de los pigmentos visuales requiere que el cromóforo se convierta de nuevo en la configuración 11-*cis* en los procesos denominados colectivamente el ciclo retinoide (visual) (véase, por ejemplo, McBee *et al.*, *Prog. Retin. Eye Res.* 20:469-52 (2001)). En primer lugar, el cromóforo es liberado de la opsina y reducido en el fotorreceptor por retinol deshidrogenasas. El producto, todo-*trans*-retinol, queda atrapado en el epitelio pigmentario retiniano (EPR) adyacente en forma de ésteres de ácidos grasos insolubles en estructuras subcelulares conocidas como retinosomas (Imanishi *et al.*, *J. Cell Biol.* 164:373-87 (2004)).

En la enfermedad de Stargardt (Allikmets *et al.*, *Nat. Genet.* 15:236-46 (1997)), una enfermedad asociada a mutaciones en el transportador ABCR que actúa como una flipasa, la acumulación de todo-*trans*-retinal puede ser responsable de la formación de un pigmento de lipofusina, A2E, que es tóxico para las células del epitelio pigmentario retiniano y provoca una degeneración de la retina progresiva y, en consecuencia, pérdida de visión (Mata *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:7154-59 (2000); Weng *et al.*, *Cell* 98:13-23 (1999)). El tratamiento de los pacientes con un inhibidor de retinol deshidrogenasas, 13-*cis*-RA (Isotretinoína, Accutane®, Roche), se ha considerado como una terapia que podría prevenir o ralentizar la formación de A2E y podría tener propiedades protectoras para mantener la visión normal (Radu *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:4742-47 (2003)). Se ha utilizado 13-*cis*-RA para ralentizar la síntesis del 11-*cis*-retinal mediante la inhibición de las 11-*cis*-RDH (Law *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161:825-9 (1989)), pero su uso también puede estar asociado a una ceguera nocturna importante. Otros han propuesto que el 13-*cis*-RA actúa para evitar la regeneración del cromóforo al unirse al RPE65, una proteína esencial para el proceso de isomerización en el ojo (Gollapalli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:10030-35 (2004)). Gollapalli *et al.* publicaron que el 13-*cis*-RA bloqueaba la formación de A2E y sugirieron que este tratamiento podría inhibir la acumulación de lipofusina y, por lo tanto, retrasar la aparición de la pérdida visual en la enfermedad de Stargardt o en la degeneración macular asociada a la edad, que se asocian ambas a la acumulación de lipofusina asociada al pigmento retiniano. Sin embargo, el bloqueo del ciclo retinoide y la formación de opsina no ligada pueden dar como resultado consecuencias más graves y empeorar el pronóstico del paciente (véase, por ejemplo, Van Hooser *et al.*, *J. Biol. Chem.* 277:19173-82 (2002); Woodruff *et al.*, *Nat. Genet.* 35:158-164 (2003)). El fallo en la formación del cromóforo puede conducir a una degeneración progresiva de la retina y puede producir un fenotipo similar al de la Amaurosis Congénita de Leber (ACL), que es una afección genética muy rara que afecta a niños poco después del nacimiento.

## Definiciones

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

5 Como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "y" y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de dichos compuestos, y la referencia a "la célula" incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y sus equivalentes conocidos para los expertos en la materia, etc. Cuando se usan en el presente documento intervalos para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, se pretende que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones específicas en el mismo. El término "aproximadamente" cuando hace referencia a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y, por lo tanto, el número o intervalo numérico puede variar entre el 1 % y el 15 % del número o intervalo numérico indicado. La expresión "que comprende" (y expresiones relacionadas tales como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") no pretende excluir que en otras determinadas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descrita en este documento, pueda "consistir en" o "consistir esencialmente en" las características descritas.

"Amino" se refiere al radical  $\text{—NH}_2$ .

"Ciano" se refiere al radical  $\text{—CN}$ .

25 "Nitro" se refiere al radical  $\text{—NO}_2$ .

"Oxa" se refiere al radical  $\text{—O—}$ .

30 "Oxo" se refiere al radical  $\text{=O}$ .

"Tioxo" se refiere al radical  $\text{=S}$ .

"Imino" se refiere al radical  $\text{=N—H}$ .

35 "Hidrazino" se refiere al radical  $\text{=N—NH}_2$ .

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_{15}$ ). En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_{13}$ ). En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_1\text{—C}_8$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a quince átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_5\text{—C}_{15}$ ). En otras realizaciones, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (por ejemplo, alquilo  $\text{C}_5\text{—C}_8$ ). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $\text{—OR}^a$ ,  $\text{—SR}^a$ ,  $\text{—OC(O)—R}^a$ ,  $\text{—N(R}^a)_2$ ,  $\text{—C(O)R}^a$ ,  $\text{—C(O)OR}^a$ ,  $\text{—C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{—N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{—N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $\text{—N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (en el que *t* es 1 o 2),  $\text{—S(O)}_t\text{OR}^a$  (en el que *t* es 1 o 2) y  $\text{—S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (en el que *t* es 1 o 2), en los que cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $\text{—OR}^a$ ,  $\text{—SR}^a$ ,  $\text{—OC(O)—R}^a$ ,  $\text{—N(R}^a)_2$ ,  $\text{—C(O)R}^a$ ,  $\text{—C(O)OR}^a$ ,  $\text{—C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{—N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{—N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $\text{—N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (en el que *t* es 1 o 2),  $\text{—S(O)}_t\text{OR}^a$  (en el que *t* es 1 o 2) y  $\text{—S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (en el que *t* es 1 o 2), en los que cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

65 "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un

alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono en la cadena de alquilenilo o a través de dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenilo está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterocicilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbocicilo, carbocicilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno y similares. La cadena de alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un doble enlace o un enlace sencillo y al grupo radical a través de un doble enlace o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno está opcionalmente sustituida con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterocicilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo,  $-OR^a$ ,  $-SR^a$ ,  $-OC(O)-R^a$ ,  $-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-S(O)_tOR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en los que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en los que cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a menos que se indique otra cosa.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, mediante la retirada de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema aromático de anillos, monocíclico o multicíclico, contiene únicamente hidrógeno y carbono, de seis a dieciocho átomos de carbono, en el que al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones  $\pi$  deslocalizado ( $4n+2$ ) de acuerdo con la teoría de Hückel. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, grupos tales como fenilo, fluorenilo y naftilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales arilo opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbocicilo opcionalmente sustituido, carbocicilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en el que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^c$ -arilo en la que  $R^c$  es una cadena de alquilenilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte de la cadena de alquilenilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquilenilo. La parte de arilo del radical aralquilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^d$ -arilo en la que  $R^d$  es una cadena de alquenileno como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquenileno.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^e$ -arilo, en la que  $R^e$  es una cadena de alquinileno como se ha definido anteriormente. La parte de arilo del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.

"Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo no aromático estable, monocíclico o policíclico, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos, que tienen de tres a quince átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un carbociclilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un carbociclilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El carbociclilo puede ser saturado, (es decir, que contienen enlaces C-C únicos solamente) o insaturados (es decir, que contiene uno o más dobles o triples enlaces). Un radical carbociclilo completamente saturado también se denomina "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un carbociclilo insaturado también se denomina "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales de carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la memoria descriptiva, el término "carbociclilo" pretende incluir radicales carbociclilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-SR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)R^a$  (en el que t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)OR^a$  (en el que t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que t es 1 o 2), en el que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"Carbocicliclilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R^c$ -carbociclilo en la que  $R^c$  es una cadena de alquilenos como se ha definido anteriormente. La cadena de alquilenos y el radical carbociclilo están opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales de flúor, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte de alquilo del radical fluoroalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o unidos. Los heteroátomos en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado. El heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero sin limitación, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heterociclilo" pretende incluir radicales heterociclilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbocicliclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterocicliclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-SR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)R^a$  (en el que t es 1 o 2),  $-R^b-S(O)OR^a$  (en el que t es 1 o 2) y  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (en el que t es 1 o 2), en el que cada  $R^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $R^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y  $R^c$  es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"N-heterociclilo" o "heterociclilo unido a N" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de dichos radicales N-heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo e imidazolidinilo.

"C-heterociclilo" o "heterociclilo unido a C" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un heteroátomo y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heterociclilo. Un radical C-heterociclilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heterociclilo. Los ejemplos de dichos radicales C-heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 2-morfolinilo, 2- o 3- o 4-piperidinilo, 2-piperazinilo, 2- o 3-pirrolidinilo y similares.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $\text{—R}^c$ -heterociclilo en la que  $\text{R}^c$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heterociclilo del radical heterociclilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 3 a 18 miembros que comprende de dos a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se usa en el presente documento, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en donde al menos uno de los anillos del sistema de anillos está totalmente insaturado, es decir, contiene un sistema cíclico de electrones  $\pi$  deslocalizado ( $4n+2$ ) de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos condensados o unidos. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están opcionalmente oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, pero sin limitación, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo, benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, furo[3,2-c]piridinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo, 5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinil, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, flalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, triazinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo, tieno[2,3-c]pidrinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente otra cosa en la memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende incluir radicales heteroarilo como se han definido anteriormente que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueno, alquínilo, halo, fluoroalquilo, haloalqueno, haloalquínilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, aralqueno opcionalmente sustituido, aralquínilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido,  $\text{—R}^b\text{—OR}^a$ ,  $\text{—R}^b\text{—SR}^a$ ,  $\text{—R}^b\text{—OC(O)—R}^a$ ,  $\text{—R}^b\text{—N(R}^a)_2$ ,  $\text{—R}^b\text{—C(O)R}^a$ ,  $\text{—R}^b\text{—C(O)OR}^a$ ,  $\text{—R}^b\text{—C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{—R}^b\text{—O—R}^c\text{—C(O)N(R}^a)_2$ ,  $\text{—R}^b\text{—N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $\text{—R}^b\text{—N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $\text{—R}^b\text{—N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2),  $\text{—R}^b\text{—S(O)}_t\text{OR}^a$  (en el que  $t$  es 1 o 2) y  $\text{—R}^b\text{—S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (en el que  $t$  es 1 o 2), en el que cada  $\text{R}^a$  es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada  $\text{R}^b$  es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquénilo lineal o ramificada, y  $\text{R}^c$  es una cadena de alquileo o alquénilo lineal o ramificada, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores está sin sustituir a menos que se indique otra cosa.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-

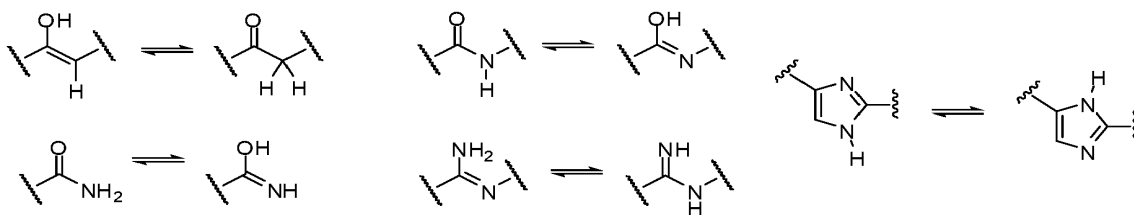
heteroarilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente para radicales heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $\text{—R}^\circ\text{-heteroarilo}$ , en la que  $\text{R}^\circ$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está opcionalmente unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo está opcionalmente sustituida como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S), o, como (D)- o (L)- para aminoácidos. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z (por ejemplo, *cis* o *trans*). Análogamente, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también pretenden quedar incluidas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. Por lo tanto, se contemplan diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluyendo "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de un protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento pueden existir como tautómeros. Los tautómeros son compuestos interconvertibles por migración de un átomo de hidrógeno, acompañado por un cambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente. En soluciones en las que es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluyendo la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de pares tautoméricos incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrito a continuación puede suceder o no y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácidos y de bases. Una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos derivados de amina unida a alcoxifenilo descritos en el presente documento pretende abarcar todas y cada una de las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Son sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Por lo tanto, las sales de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)). Pueden prepararse sales de adición de ácidos de compuestos básicos poniendo en contacto las formas de base libre con una

cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de acuerdo con procedimientos y técnicas con las que está familiarizado un técnico experto.

"Sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o de una base orgánica al ácido libre. Pueden formarse sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con metales o aminas, tales como metales alcalinos o alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge *et al.*, citado anteriormente.

"Compuesto no retinoide" se refiere a cualquier compuesto que no sea un retinoide. Un retinoide es un compuesto que tiene un esqueleto diterpénico que posee un anillo de trimetilciclohexenilo y una cadena de polieno que termina en un grupo terminal polar. Los ejemplos de retinoides incluyen retinaldehído y la imina/hidrazida/oxima derivada, retinol y cualquier éster derivado, retinil amina y cualquier amida derivada, ácido retinoico y cualquier éster o amida derivados. Un compuesto no retinoide puede comprender, aunque no necesariamente, un grupo cíclico interno (por ejemplo, un grupo aromático). Un compuesto no retinoide puede contener, aunque no necesariamente, un grupo amina unido al alcoxifenilo.

Como se usa en el presente documento, "tratamiento" o "tratar", o "paliar" o "mejorar" se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero sin limitación, un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o mejoría del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejoría de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados al trastorno subyacente, de manera que se observa una mejoría en el paciente, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

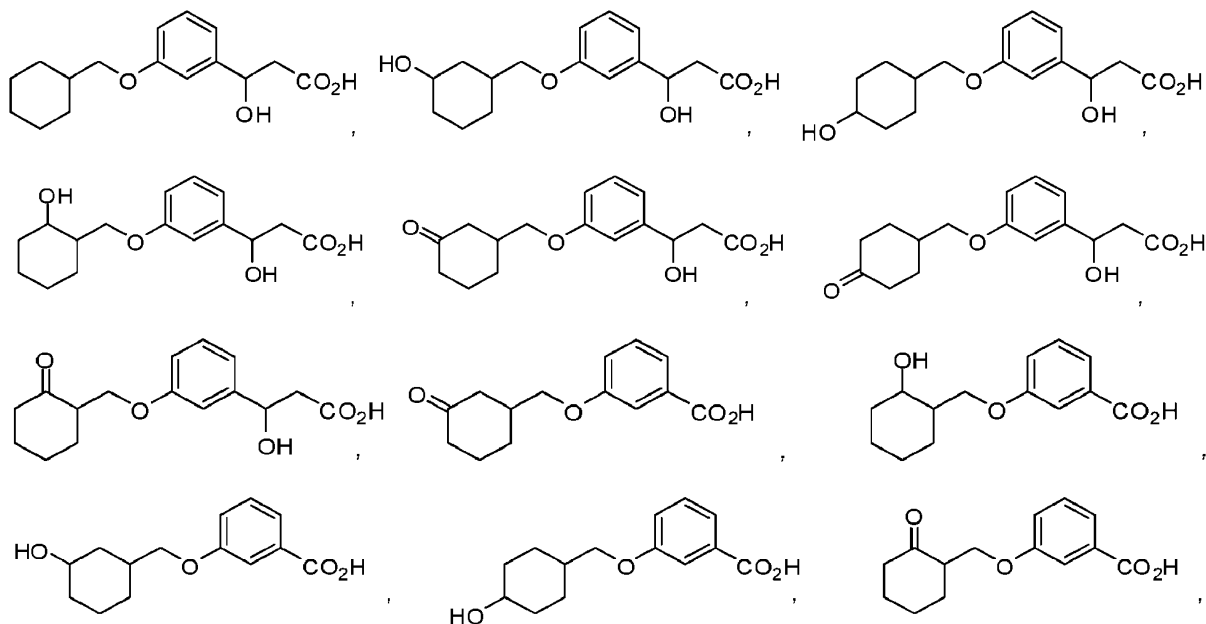
"Profármaco" significa un compuesto que se puede convertir en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto biológicamente activo descrito en el presente documento. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo, por hidrólisis. El compuesto de profármaco con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo de mamífero (véase, por ejemplo, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam).

Se proporciona un análisis de los profármacos en Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Serie Symposium, Vol. 14, y en "Bioreversible Carriers in Drug Design", ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libere el compuesto activo *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto activo, como se describe en el presente documento, pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto activo de tal forma que las modificaciones se escinden, bien por manipulación rutinaria o *in vivo*, para proporcionar el compuesto activo precursor. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en donde un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto activo se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol o amina en los compuestos activos y similares.

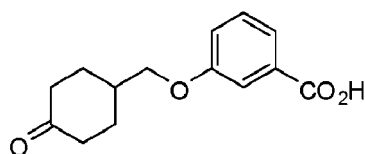
### Compuestos de la divulgación

Una realización proporciona el compuesto, o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, solvato farmacéuticamente aceptable, hidrato, sal, polimorfo, N-óxido o profármaco del mismo, seleccionado entre:



5

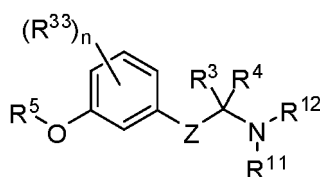
y



## 10 Composiciones del método

Una realización proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero, estereoisómero, isómero geométrico o solvato farmacéuticamente aceptable, hidrato, sal, polimorfo, *N*-óxido o profármaco del mismo:

15



Fórmula (I)

en donde,

20 Z es un enlace,  $-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-$ ,  $-\text{X}-\text{C}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})-$ ,  $-\text{C}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-\text{C}(\text{R}^{36})(\text{R}^{37})-$  o  $-\text{X}-\text{C}(\text{R}^{31})(\text{R}^{32})-\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)-$ ;

R<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fluoroalquilo, -OR<sup>6</sup> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un oxo;

R<sup>31</sup>, y R<sup>32</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o fluoroalquilo;

25 R<sup>36</sup>, y R<sup>37</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fluoroalquilo, -OR<sup>6</sup> o -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; o R<sup>36</sup> y R<sup>37</sup> forman juntos un oxo; u opcionalmente, R<sup>36</sup> y R<sup>1</sup> forman juntos un enlace directo para proporcionar un doble enlace; u opcionalmente, R<sup>36</sup> y R<sup>1</sup> forman juntos un enlace directo, y R<sup>37</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un enlace directo para proporcionar un triple enlace;

30 R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo unido a C; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman juntos un imino;

R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>, carbociclilaquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o heterociclilalquilo;

35 R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, -C(=O)R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup> o SO<sub>2</sub>NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>; o R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo;



X es —O—, —S—, —S(=O)—, —S(=O)<sub>2</sub>—, —N(R<sup>30</sup>)—, —C(=CH<sub>2</sub>)—, —C(=N-NR<sup>35</sup>)— o —C(=N-OR<sup>35</sup>)—;

R<sup>9</sup>, y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, —OR<sup>19</sup>, —NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> o carbociclilo; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman un oxo; u opcionalmente, R<sup>9</sup> y R<sup>1</sup> forman juntos un enlace directo para proporcionar un doble enlace; u opcionalmente, R<sup>9</sup> y R<sup>1</sup> forman juntos un enlace directo, y R<sup>10</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un enlace directo para proporcionar un triple enlace;

R<sup>11</sup>, y R<sup>12</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo, —C(=O)R<sup>23</sup>, —C(NH)NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>23</sup> o SO<sub>2</sub>NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>; o R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R<sup>13</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, heteroalquilo, alqueno, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

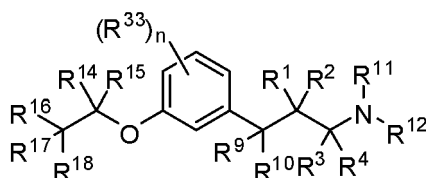
R<sup>6</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sup>20</sup>, y R<sup>21</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, —C(=O)R<sup>22</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>22</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>22</sup> o SO<sub>2</sub>NR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>; o R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

cada R<sup>33</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, OR<sup>34</sup>, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4.

Otra realización proporciona el método en donde el compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II)

en donde,

R<sup>1</sup>, y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, fluoroalquilo, —OR<sup>6</sup> o —NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un oxo;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo; o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> forman juntos un imino;

R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo o —C(=O)R<sup>13</sup>; o

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo;

R<sup>9</sup>, y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, fluoroalquilo, —OR<sup>19</sup>, —NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> o carbociclilo; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman juntos un oxo;

R<sup>11</sup>, y R<sup>12</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo o —C(=O)R<sup>23</sup>; o

R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo;

cada R<sup>13</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se selecciona independientemente entre alquilo, alqueno, arilo, aralquilo, carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo;

R<sup>6</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>34</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

R<sup>20</sup>, y R<sup>21</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo, carbociclilo, —C(=O)R<sup>22</sup>; o

R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un N-heterociclilo; y

cada R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> y R<sup>29</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, fluoroalquilo, arilo, heteroarilo, carbociclilo o heterociclilo;

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo;

R<sup>16</sup>, y R<sup>17</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub>, halo o fluoroalquilo; o

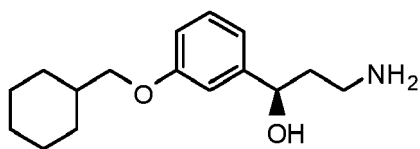
R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, junto con el carbono al que están unidos forman un carbociclo;

cada R<sup>33</sup> se selecciona independientemente entre halógeno, OR<sup>34</sup>, alquilo o fluoroalquilo; y n es 0, 1, 2, 3 o 4; y R<sup>18</sup> se selecciona entre un hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxi, halo o fluoroalquilo.

Otra realización proporciona el método en donde el compuesto de Fórmula (II) se define además como R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> u —OR<sup>6</sup>; R<sup>9</sup>, y R<sup>10</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo u —OR<sup>19</sup>; o R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> forman juntos un oxo; R<sup>6</sup> y R<sup>19</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo; R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, junto con el carbono al que están unidos forman un carbociclo; y R<sup>18</sup> se selecciona entre un hidrógeno, alcoxi o hidroxi.

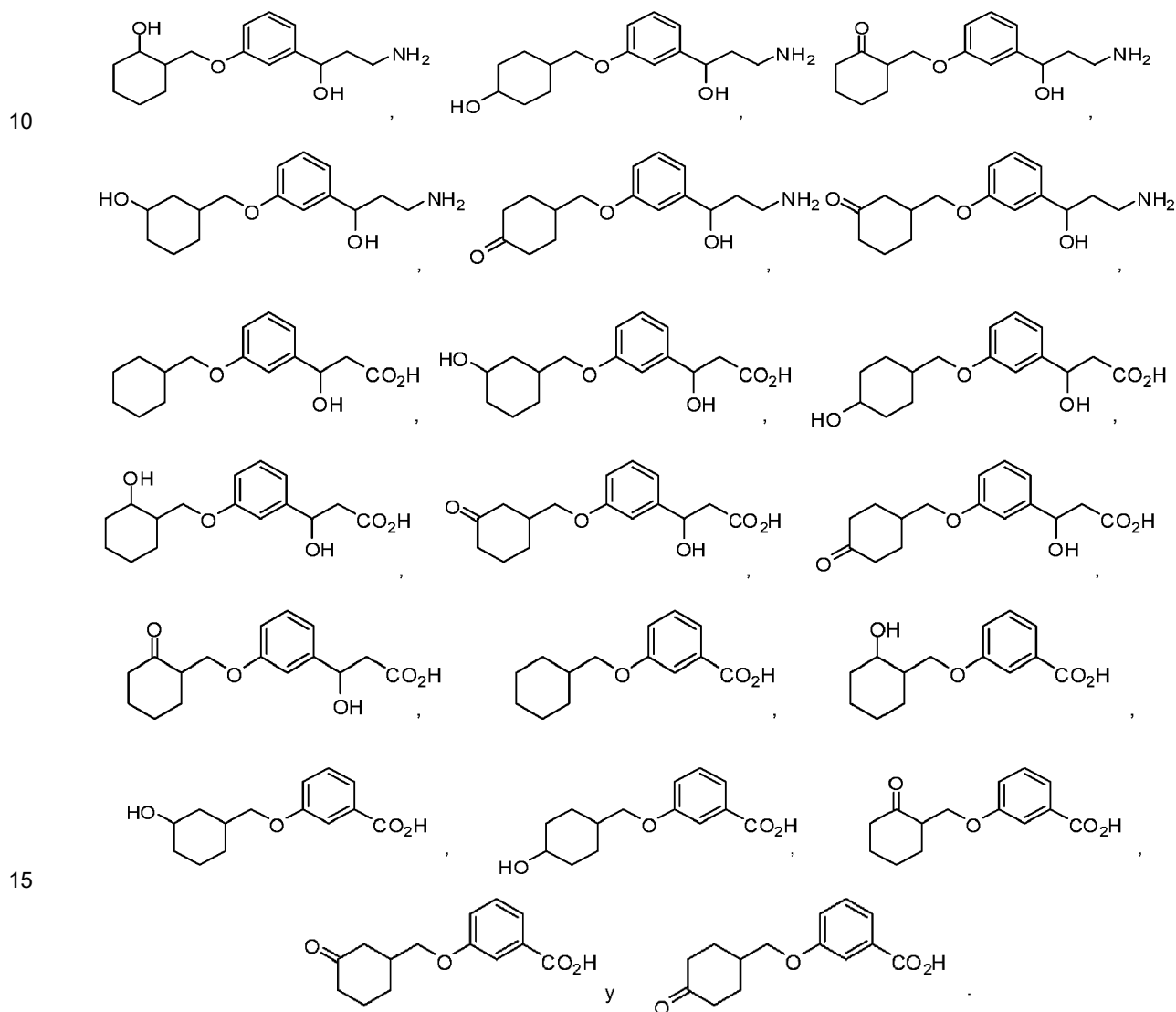
Otra realización proporciona el método en donde el compuesto de Fórmula (II) se define además como R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup>, junto con el carbono al que están unidos, forman un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, y R<sup>18</sup> es hidrógeno o hidroxi.

Otra realización proporciona un método en donde el compuesto de Fórmula (II) es (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol.



(R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol

- 5 En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o un trastorno oftálmicos que comprende la administración de un compuesto no retinoide en donde el compuesto no retinoide, o tautómero, estereoisómero, isómero geométrico, solvato farmacéuticamente aceptable, hidrato, sal, polimorfo, N-óxido o profármaco del mismo, se selecciona entre el grupo que consiste en:



### Métodos de tratamiento

- 20 En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende la administración de un compuesto no retinoide que da como resultado una respuesta normalizada de electroretinograma de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 55 % después de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma es de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 15 %.
- 25 En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma es de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 25 %. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta

normalizada de electroretinograma es de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 35 %. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma es de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 55 %. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 16 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 12 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 16 horas a aproximadamente 20 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 24 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 30 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 30 horas a aproximadamente 36 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 42 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta normalizada de electroretinograma se determina después de aproximadamente 42 horas a aproximadamente 48 horas después de la administración de dicho compuesto no retinoide.

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende la administración de una única dosis de un compuesto no retinoide que da como resultado una respuesta normalizada de electroretinograma que es mayor el día 1 que el día 2. En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende la administración de un compuesto no retinoide que da como resultado una respuesta terapéutica mayor el día 2 que el día 1 después de la administración de una única dosis. En el presente documento también se describe un método en donde la respuesta terapéutica se determina mediante electroretinografía.

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende la administración de un compuesto no retinoide que da como resultado una respuesta normalizada de electroretinograma inferior a aproximadamente el 50 % durante un período de tiempo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 36 horas después de que la concentración plasmática de dicho compuesto no retinoide haya disminuido a una  $C_{\text{máx}}$  de 0,3.

La Figura 1 ilustra el gráfico a escala lineal ilustrativo de la concentración plasmática de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol frente al tiempo después de la administración de una única dosis oral, indicando de este modo que este compuesto de Fórmula (I) es biodisponible por vía oral en un amplio intervalo de cantidad de dosis y tiene una  $C_{\text{máx}}$  de aproximadamente 4 horas y un  $t_{1/2}$  de aproximadamente 6-7 horas.

La Figura 2 ilustra el gráfico a escala logarítmica ilustrativo de la concentración plasmática de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol frente al tiempo después de la administración de una única dosis oral.

La Figura 3 ilustra la respuesta de EGR de un único paciente frente al tiempo de iluminación de la retina los días 1, 2 y 7, en comparación con el valor basal (sin tratamiento farmacológico) después de la administración de una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. La Fig. 3(a) corresponde a la dosis de 20 mg; La Fig. 3(b) corresponde a la dosis de 40 mg; y la Fig. 3(c) corresponde a la dosis de 60 mg. Las determinaciones de EGR para los días 1 y 2 se realizaron a las 4 horas y 24 horas después de la dosis, respectivamente. Las determinaciones de EGR indicaron claramente un efecto farmacodinámico pronunciado el día 2 (24 después de la dosis) que ha disminuido el día 7. La comparación con los niveles sanguíneos proporcionados en las Figuras 1 y 2 indican un efecto farmacodinámico con poco o ningún compuesto en la sangre.

La Figura 4 ilustra la respuesta normalizada de EGR frente al tiempo de iluminación de la retina el día 1 (4 horas después de la dosificación), en comparación con el valor basal (sin tratamiento farmacológico) después de la administración de una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. Las dosis examinadas son 20 mg, 40 mg, 60 mg y 75 mg. La Figura 5 ilustra la respuesta normalizada de EGR frente al tiempo de iluminación de la retina el día 2 (24 horas después de la dosificación), en comparación con el valor basal (sin tratamiento farmacológico) después de la administración de una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. Las dosis examinadas son 20 mg, 40 mg, 60 mg y 75 mg. La comparación de las Figuras 4 y 5 indica que el efecto farmacológico es más pronunciado el día 2 que el día 1. La comparación con los niveles sanguíneos proporcionados en las Figuras 1 y 2 indican un efecto farmacodinámico con poco o ningún compuesto en la sangre.

La Figura 6 es una tabla que compara la inhibición de la respuesta normalizada de EGR después de 30 minutos de

iluminación de la retina frente a una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. Las mediciones del día 1 se obtuvieron 4 horas después de la dosis y las mediciones del día 2 se obtuvieron 24 horas después de la dosis. Obsérvese para la comparación con las Figuras 4 y 5 que % de inhibición = (100 - respuesta normalizada de EGR).

La Figura 7 ilustra la respuesta normalizada de EGR frente al tiempo de iluminación de la retina, en comparación con el valor basal (sin tratamiento farmacológico) después de la administración de una única dosis oral de 75 mg de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol el día 1 (4 horas después de la dosis), el día 2 (24 horas después de la dosis), el día 4 y el día 7. Los datos presentados en la Figura 7 indican un efecto farmacodinámico que es mayor el día 2 que el día 1, pero que el día 4 ha disminuido.

La Figura 8 es una tabla que compara la inhibición de la respuesta normalizada de EGR después de 30 minutos de iluminación de la retina frente al tiempo transcurrido después de la administración de una única dosis oral de 75 mg de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol. Las mediciones del día 1 se obtuvieron 4 horas después de la dosis y las mediciones del día 2 se obtuvieron 24 horas después de la dosis. La Figura 8 es un resumen tabulado de los datos presentados en la Figura 7. Obsérvese para la comparación con la Figura 6 que % de inhibición = (100 - respuesta normalizada de EGR).

### Pauta de dosificación

En una realización se proporciona un método para determinar la dosis de modulador no retinoide del ciclo visual que ha de administrarse para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende determinar la respuesta normalizada de electroretinograma de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 48 horas después de la administración de una única dosis de dicho modulador no retinoide del ciclo visual.

En el presente documento también se describen pautas de dosificación (por ejemplo, número de administraciones por día) para el tratamiento de las enfermedades y afecciones oftálmicas descritas en el presente documento. En una realización, el compuesto se administra una vez al día (que incluye múltiples subdosis del compuesto administrado aproximadamente al mismo tiempo); en otra realización, el compuesto se administra una vez cada dos días (que incluye múltiples subdosis del compuesto administrado aproximadamente al mismo tiempo); y en otra realización, el compuesto se administra una vez cada tres días o más (que incluye múltiples subdosis del compuesto administrado aproximadamente al mismo tiempo).

En el presente documento también se describen pautas de dosificación (por ejemplo, variaciones entre cantidades de dosis de administraciones posteriores) para el tratamiento de las enfermedades y afecciones oftálmicas descritas en el presente documento. En una realización, el compuesto se administra el día 1 a una dosis doble de la administrada los días siguientes (por ejemplo, una dosis de carga). En otra realización, el compuesto se administra el día 1 a una dosis tres veces superior a la administrada los días siguientes.

En el presente documento también se describen pautas de dosificación (por ejemplo, la hora del día en que se administra el compuesto) para el tratamiento de las enfermedades y afecciones oftálmicas descritas en el presente documento. En una realización, el compuesto se administra por la mañana; en otra realización, el compuesto se administra por la tarde; en otra realización, el compuesto se administra al despertar; y en otra realización, el compuesto se administra antes de ir a dormir. En una realización, el compuesto se administra como una formulación de liberación controlada por la noche. En una realización, el compuesto se administra como una formulación de liberación controlada por la noche antes de acostarse. En otra realización, el compuesto se administra antes de comer, o como alternativa durante una comida, o como alternativa, posteriormente a una comida. En algunas realizaciones, una comida de este tipo es el desayuno; en otras realizaciones, una comida de este tipo es el almuerzo; en otras realizaciones más, una comida de este tipo es la cena/última comida del día.

En el presente documento también se describe una dosis diaria de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 100 mg. En el presente documento también se describe una dosis diaria de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol de aproximadamente 5 mg; aproximadamente 7 mg; aproximadamente 15 mg; aproximadamente 20 mg; aproximadamente 40 mg; aproximadamente 60 mg; aproximadamente 75 mg; y aproximadamente 100 mg. En el presente documento también se describe una dosis diaria de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol de aproximadamente 100 mg; aproximadamente 150 mg; aproximadamente 200 mg; aproximadamente 250 mg; aproximadamente 300 mg; aproximadamente 350 mg; y aproximadamente 400 mg.

### Descanso del fármaco

En determinadas circunstancias, un médico experto en la materia del tratamiento de enfermedades y trastornos oftálmicos puede, opcionalmente, y temporalmente, suspender la administración, o como alternativa, reducir la dosis, del compuesto de Fórmula (I) para efectuar un descanso del fármaco. Una realización proporciona una pauta de dosificación para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende un descanso del fármaco después de aproximadamente 3 meses de dosificación diaria continua a aproximadamente 12 meses de

dosificación diaria continua. Otra realización proporciona una pauta de dosificación para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende un descanso del fármaco en donde el descanso del fármaco es un período de tiempo de aproximadamente 3 días a aproximadamente 21 días. Una vez que se ha producido la mejoría de las afecciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se conserva la enfermedad, trastorno o afección mejorada.

#### Formulaciones de liberación controlada

En una realización se proporciona una formulación de dosificación sólida de liberación controlada para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno oftálmicos que comprende un compuesto de Fórmula (I) en donde la  $T_{\text{máx}}$  plasmática se observa 12 horas después de la dosis. En otra realización, la  $T_{\text{máx}}$  plasmática se observa 10 horas después de la dosis. En otra realización, la  $T_{\text{máx}}$  plasmática se observa 14 horas después de la dosis.

Las formulaciones de liberación controlada que proporcionan una liberación retardada y, por lo tanto, una  $T_{\text{máx}}$  plasmática retardada, son conocidas por los expertos en la materia de la formación de compuestos y la formulación farmacéuticas. La preparación farmacéutica de liberación controlada descrita en el presente documento comprende un núcleo que contiene un compuesto de Fórmula (I) y una capa de recubrimiento que contiene una sal hidrófoba y un polímero acrílico insoluble y ligeramente permeable al agua que tiene un grupo trimetilamonio, que rodea dicho núcleo. Si se desea, puede proporcionarse otra capa de recubrimiento de al menos un material seleccionado entre el grupo que consiste en etilcelulosa, o hidroxipropilcelulosa, alrededor de dicha capa de recubrimiento.

En la presente solicitud, puede usarse un polímero de ácido acrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, ácido metacrílico, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo o similares, que tiene un grupo trimetilamonio en la molécula, como polímero acrílico insoluble en agua y ligeramente permeable al agua que constituye la capa de recubrimiento. Por ejemplo, se usa preferentemente un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de  $\beta$ -acrilolixietiltrimetilamonio que contiene de aproximadamente 0,025 a aproximadamente 0,033 moles de cloruro de  $\beta$ -acrilolixietiltrimetilamonio por cada mol de los otros monómeros acrílicos neutros. Dicho copolímero está disponible en el mercado con la marca "Eudragit RS" de Rohm Pharma, Alemania o similares. El polímero mencionado anteriormente puede contener, por ejemplo, una pequeña cantidad de un polímero permeable al agua. Dicho copolímero, por ejemplo, está disponible en el mercado con la marca "Eudragit RL" de Rohm Pharma, Alemania o similares.

Como etilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, que es un material de otra capa de recubrimiento proporcionada alrededor de la capa de recubrimiento de un polímero acrílico, por ejemplo, puede usarse adecuadamente etilcelulosa que contiene de aproximadamente el 46,5 a aproximadamente el 51,0 % de grupo etoxi, hidroxipropilcelulosa que contiene de aproximadamente el 53,4 a aproximadamente el 77,5 % de grupo hidroxipropoxi o similar.

Como sal hidrófoba que constituye la capa de recubrimiento con un polímero acrílico, se usa preferentemente una sal de ácido graso superior y un metal alcalinotérreo. Son ejemplos de las sales estearato de calcio, estearato de magnesio y similares.

Una realización proporciona, el polímero acrílico y la sal hidrófoba mencionados anteriormente en la capa de recubrimiento en una relación de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 partes en peso. Otra realización proporciona el polímero acrílico y la sal hidrófoba mencionados anteriormente en la capa de recubrimiento en una relación de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 partes en peso. Otra realización proporciona el polímero acrílico y la sal hidrófoba mencionados anteriormente en la capa de recubrimiento en una relación de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 partes en peso del polímero acrílico contenido por parte en peso de la sal hidrófoba.

La cantidad de la capa de recubrimiento para el núcleo depende de la forma o el tamaño del núcleo. Se prefiere que la cantidad de la capa de recubrimiento que ha de usarse aumente en función del aumento de la superficie por unidad de peso, es decir, la disminución del tamaño de partícula del núcleo. Por ejemplo, en el caso de partículas esféricas que tienen un tamaño de partícula medio de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 micrómetros, la cantidad de la capa de recubrimiento es de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 80 %, preferentemente de aproximadamente el 7 a aproximadamente el 50 %, en particular, preferentemente de aproximadamente el 8 a aproximadamente el 30 %, basándose en el peso del núcleo.

En la presente solicitud, la forma del núcleo que ha de recubrirse no está particularmente limitada y pueden usarse adecuadamente diversas formas, tales como un comprimido, una píldora, un gránulo y gránulos finos simples. Pueden usarse núcleos granulados con un tamaño de partícula medio de aproximadamente 300 a aproximadamente 5000 micrómetros, en particular, de 500 a aproximadamente 1500 micrómetros.

Además, el núcleo puede contener diversos aditivos tales como un excipiente, un aglutinante, un lubricante, un agente que evita la agregación y un solubilizante.

Son ejemplos de excipientes azúcares tales como sacarosa, lactosa, manitol y glucosa, almidón, celulosa cristalina,

fosfato de calcio, sulfato de calcio, lactato de calcio y similares. Son ejemplos de vehículos para regular los tamaños de partícula sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina y similares. Son ejemplos de aglutinantes alcohol polivinílico, ácido poliacrílico, ácido polimetacrílico, polivinilpirrolidona, glucosa, sacarosa, lactosa, maltosa, sorbitol, manitol, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, macrogoles, goma arábica, gelatina, agar, almidón y similares. Son ejemplos de lubricantes ácido esteárico, talco y similares. Son ejemplos de agentes que evitan la agregación los lubricantes mencionados anteriormente, dióxido de silicio, dióxido de sílica coloidal y similares. Son ejemplos de solubilizantes los ácidos orgánicos tales como ácido fumárico, ácido succínico y ácido málico y similares.

La preparación farmacéutica descrita en el presente documento puede prepararse recubriendo los núcleos que contienen un compuesto de Fórmula (I) con una dispersión de un polímero acrílico insoluble en agua y ligeramente permeable al agua que tiene el grupo trimetilamonioetilo y una sal hidrófoba. La preparación de los núcleos puede realizarse de acuerdo con el procedimiento habitual para la preparación, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences 17, 1603-1632, 1633-1643 (Mack Publishing Company, publicado en 1985). Por ejemplo, los núcleos pueden prepararse mediante la granulación de la composición de un compuesto medicinal, un aglutinante y otros aditivos, tales como un excipiente, de acuerdo con el método de granulación en húmedo oscilante, granulación rotativa, granulación en lecho fluido o similar para obtener gránulos. Como alternativa, por ejemplo, los núcleos pueden prepararse usando vehículo para regular los tamaños de partícula en donde los vehículos esféricos granulados pueden recubrirse con un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el método habitual, tal como el método de recubrimiento de polvo para obtener los núcleos. El recubrimiento de polvo puede realizarse, por ejemplo, añadiendo gradualmente un compuesto de Fórmula (I) y aditivos adecuados, tales como un excipiente, con la pulverización de una solución obtenida disolviendo un aglutinante en un disolvente adecuado tal como agua, un alcohol inferior tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol, una alcanona inferior tal como acetona o metiletilcetona, cloroformo, diclorometano, dicloroetano o una mezcla de los mismos, en partículas de vehículo para que sean núcleos, de acuerdo con el método de granulación rotativa, recubrimiento en paila, recubrimiento en lecho fluido o similar.

El recubrimiento para los núcleos obtenidos de este modo puede realizarse adhiriendo a los núcleos una dispersión de una sal hidrófoba y un polímero acrílico, seguido de secado.

Como medio de dispersión para el componente mencionado anteriormente de la capa de recubrimiento, se ejemplifica agua, un alcohol tal como metanol, etanol o propanol, una cetona tal como acetona, un hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metilo o cloroformo, una mezcla de los mismos o similares. Se prefiere el agua, un alcohol o una mezcla de los mismos, y se prefiere particularmente etanol o una mezcla de etanol y agua.

El recubrimiento puede realizarse de acuerdo con un método generalmente utilizado en la técnica para la preparación, tal como el método de recubrimiento en lecho fluido o el recubrimiento en paila. Por ejemplo, en el caso del método de recubrimiento en lecho fluido, el recubrimiento puede realizarse de la siguiente manera: los núcleos se fluidifican en un aparato por medio de presión de aire, se recubren por pulverización con una dispersión acuosa de una sal hidrófoba y un polímero de ácido acrílico a una velocidad adecuada desde la boquilla de la pistola de pulverización.

La concentración de una sal hidrófoba y de un polímero acrílico en la dispersión no está particularmente limitada, pero se prefiere que estos componentes se añadan dentro del alcance mencionado de la proporción preferible de ambos componentes, para que estén a la concentración de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 % en peso.

Además, la dispersión puede contener un plastificante, un agente colorante y similares. Como plastificante, por ejemplo, puede usarse adecuadamente triacetina, citrato de trietilo, citrato de acetiltributilo, ftalato de dietilo, polietilenglicol, polisorbato o similares. La cantidad de plastificante que ha de usarse es preferentemente de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 40 % en peso basándose en el peso de un polímero acrílico.

El secado de la capa de recubrimiento obtenida de este modo puede realizarse fácilmente, por ejemplo, calentando a aproximadamente 35 °C a aproximadamente 100 °C, particularmente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C.

La preparación farmacéutica de liberación controlada obtenida de este modo, descrita en el presente documento, puede administrarse tal cual o en forma de cápsulas.

La preparación farmacéutica de liberación controlada descrita en el presente documento tiene las siguientes características debido a su capa de recubrimiento de un polímero acrílico ligeramente permeable al agua. Es decir, un compuesto de Fórmula (I) se disuelve rápidamente desde la preparación solo después de un determinado período de tiempo que depende de la cantidad de la capa de recubrimiento. El tiempo hasta el inicio de la disolución de un compuesto de Fórmula (I) puede ajustarse opcionalmente cambiando la cantidad de la capa de recubrimiento.

### Enfermedad o trastorno oftálmico

En una realización, la enfermedad o el trastorno oftálmico se selecciona entre desprendimiento de retina, retinopatía hemorrágica, retinitis pigmentaria, distrofia de cono-bastón, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, neuropatía óptica,

enfermedad inflamatoria de la retina, retinopatía diabética, maculopatía diabética, oclusión de los vasos sanguíneos de la retina, retinopatía de prematuridad, lesión retiniana relacionada con la isquemia y la reperusión, vitreorretinopatía proliferativa, distrofia de la retina, neuropatía óptica hereditaria, distrofia del fondo de ojo de Sorsby, uveítis, una lesión en la retina, un trastorno de la retina asociado a la enfermedad de Alzheimer, un trastorno de la retina asociado a la esclerosis múltiple, un trastorno de la retina asociado a la enfermedad de Parkinson, un trastorno de la retina asociado a una infección vírica, un trastorno de la retina relacionado con la sobreexposición a la luz, miopía y un trastorno de la retina asociado al SIDA. En otra realización, la enfermedad el trastorno oftálmicos son la degeneración macular asociada a la edad o la distrofia macular de Stargardt. En una realización adicional, la enfermedad el trastorno oftálmicos son la degeneración macular asociada a la edad seca. En una realización adicional, la enfermedad el trastorno oftálmicos son la retinopatía diabética.

## Ejemplos

### Ejemplo 1 - Estudio de fase 1A de seguridad y efecto farmacodinámico

Se realizó un estudio de fase 1A, de centro único, aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo y con escalonamiento de dosis para determinar la seguridad y el efecto farmacodinámico de una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol, medidos mediante un electroretinograma (ERG) adaptado a la oscuridad. Los participantes en el estudio eran voluntarios sanos de ambos sexos, con edades de 55-80 años, con un peso de entre 50 y 110 kg. Los principales criterios de exclusión fueron otras afecciones oculares (por ejemplo, cataratas, glaucoma, uveítis, retinopatía diabética, conjuntivitis activa), un cambio de los medicamentos crónicos recetados en los 28 días anteriores, un tratamiento con un compuesto retinoide en el último año, un tratamiento con citrato de sildenafil, tadalafil o citrato de vardenafil en la última semana, o un tratamiento simultáneo con hipnóticos, antidepresivos, sustancias psicoactivas, glucósidos digitálicos, L-DOPA, cloroquina, hidroxicloroquina, corticosteroides sistémicos, medicamentos tópicos contra el glaucoma o medicamentos para el tratamiento de la DMAE húmeda. Se aleatorizaron ocho cohortes 5:1/fármaco:placebo y se asignaron a cohortes de dosis de 2 mg, 7 mg, 10 mg, 2 x 20 mg, 40 mg, 60 mg y 75 mg. Se determinó la concentración plasmática frente al tiempo y se muestra en la Figura 9. Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{\text{máx}}$ ) aumentaron linealmente con el aumento de la dosis. El compuesto de ensayo se absorbió fácilmente en el tracto gastrointestinal y la mediana del tiempo para alcanzar la  $C_{\text{máx}}$  fue de aproximadamente 4 horas. La semivida de eliminación terminal media ( $t_{1/2}$ ) fue de 4-6 horas en todas las dosis.

Los estudios de ERG se realizaron antes de la dosificación, 4-6 horas después de la dosis (ERG del Día 1), 24 horas después de la dosis (ERG del Día 2), opcionalmente el Día 4, y el Día 7 (144 horas después de la dosis) como se esboza en la Figura 10. La curva de respuesta de ERG del Día 2 se proporciona en la Figura 11. Para los pacientes que recibieron placebo, se produjo un rápido aumento de la amplitud, de manera que la respuesta se recuperó en un 90 % a los 20 minutos. Para los pacientes que recibieron (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol, hubo una clara ralentización de la tasa de recuperación relacionada con la dosis; es decir, la pendiente de la función de recuperación se hizo más lenta con el aumento de la dosis. A la dosis más alta, la amplitud seguía siendo inferior al 10 % de la respuesta basal después de 60 minutos. La amplitud previa al blanqueo es indistinguible del valor previo al tratamiento para los grupos de placebo, 10 mg y 20 mg; es decir, 40 minutos de adaptación a la oscuridad fueron suficientes para producir un ERG comparable al valor de adaptación a la oscuridad previo al tratamiento. Para la dosis de 40 mg, la amplitud antes del blanqueo era inferior al 50 % de la amplitud adaptada a la oscuridad antes del tratamiento, es decir, 40 minutos de adaptación a la oscuridad después de la exposición a la luz ambiental normal no fueron suficientes para producir la amplitud normal adaptada a la oscuridad. Las dosis más altas afectaron progresivamente más a la amplitud previa al blanqueo; a una dosis de 75 mg, la amplitud fue del 11 % del valor basal. En la Figura 12 se proporciona un resumen de los datos de ERG de las cohortes 3-8 durante los Días 1-7.

En la Figura 13 se proporciona una curva de respuesta de conos determinada el Día 2. A diferencia de las amplitudes de los bastones, las amplitudes de los conos se mantienen dentro del 20 % de la amplitud previa al tratamiento para todas las dosis. Las dosis de 40 mg y superiores pueden provocar deficiencias notables en la visión nocturna. No hay pruebas de que (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol tenga un efecto detectable sobre la sensibilidad en condiciones fotópicas (luz del día).

### Ejemplo 2 - Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de forma seca

Se trata a un individuo diagnosticado con degeneración macular asociada a la edad de forma seca con una dosis oral de 5 mg de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol cada mañana al despertar. Los días 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 y 30 el individuo es sometido a una determinación de electroretinograma para evaluar la respuesta al tratamiento y el individuo es vigilado para detectar casos de adaptación a la oscuridad retardada y acromatopsia, así como efectos adversos sistémicos.

### Ejemplo 3 - Preparación de una formulación de liberación controlada

La gragea básica (sacarosa granulada) que tiene un diámetro de 350 a 500 micrómetros (80 g) se introduce en el aparato centrífugo de granulación y recubrimiento de tipo fluido y a éste se le añade gradualmente un polvo fino de

(R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol (900 g) mientras se pulveriza una solución de polivinilpirrolidona (20 g) disuelta en una mezcla de agua y etanol (3:2) (640 g). La gragea simple se recubre de este modo en su superficie con (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol y se obtiene en forma de un gránulo simple. Este gránulo simple se recubre con una solución que contiene 30 partes de Eudragit RS, 10 partes de estearato de calcio y 3 partes de citrato de trietilo para obtener una formulación farmacéutica de liberación controlada que contiene (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol.

**Ejemplo 4 - Un estudio piloto de fase 1, abierto, aleatorizado, cruzado de dos vías, de efecto de los alimentos y farmacocinético después de una única dosis oral de 25 mg de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol en sujetos sanos**

#### OBJETIVOS:

Los objetivos de este estudio eran:

1. determinar el efecto de los alimentos sobre la farmacocinética (PK) de una única dosis oral de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol en sujetos sanos normales; y
2. evaluar además la seguridad del (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol en sujetos sanos normales.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO:

Éste era un estudio abierto, aleatorizado, cruzado de 2 vías, de efecto de los alimentos y PK realizado en 12 sujetos sanos, hombres y mujeres, en condiciones de ayuno (10 horas de ayuno) o de alimentación (después de un desayuno con alto contenido en grasas convencional de la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. [FDA]).

#### SUJETOS PLANIFICADOS Y ANALIZADOS:

Doce sujetos se inscribieron, completaron el estudio y se incluyeron en los análisis de seguridad y PK.

#### DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS PRINCIPALES PARA LA INCLUSIÓN:

Los sujetos eran hombres o mujeres; de entre 25 y 55 años de edad (inclusive); con un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 32,0 kg/m<sup>2</sup>; no fumadores; y en buen estado de salud según los resultados del historial médico, el examen físico, el electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG; dentro de los límites normales), los resultados de los ensayos de laboratorio y los exámenes del estado visual.

#### PRODUCTO DE ENSAYO, DOSIS, VÍA, NÚMERO DE LOTE:

Los sujetos recibieron una única dosis oral de 25 mg de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol con 240 ml de agua a temperatura ambiente después de un ayuno de aproximadamente 10 horas y después de un desayuno con alto contenido en grasas convencional de la FDA en un diseño cruzado de acuerdo con una pauta de aleatorización estadística.

#### CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

Farmacocinética: Para cada sujeto, se calcularon los siguientes parámetros PK, siempre que fue posible, usando métodos no compartimentales:

$C_{m\acute{a}x}$  Concentración plasmática máxima observada.

$T_{m\acute{a}x}$  Tiempo hasta la concentración plasmática máxima.

$AUC_{0-t}$  Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde la hora 0 hasta la última concentración plasmática medible, calculada por la regla trapezoidal lineal ascendente/logarítmica descendente.

$AUC_{0-\infty}$  Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo extrapolada al infinito, calculada usando la fórmula:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

donde  $C_t$  es la última concentración plasmática medible y  $\lambda_z$  es la constante de velocidad de la fase terminal aparente.

$\lambda_z$  Constante de velocidad de la fase terminal aparente, donde  $\lambda_z$  es la magnitud de la pendiente de la regresión lineal del perfil de concentración logarítmica frente al tiempo durante la fase terminal.

$t_{1/2}$  Semivida de eliminación terminal aparente (siempre que fue posible), donde  $t_{1/2} = (\ln 2) / \lambda_z$ .

CL/F Aclaramiento oral aparente, calculado como Dosis/ $AUC_{0-\infty}$  en plasma.

Los cálculos farmacocinéticos se realizaron con el software comercial WinNonlin (Pharsight Corporation, versión 5.2).

En el análisis farmacocinético se utilizaron los tiempos reales registrados en el formulario de notificación de casos.



Para el análisis PK, los valores de concentración inferiores al nivel de cuantificación (INC) al principio del perfil se fijaron en 0; cualesquier INC incluidos (entre 2 concentraciones cuantificables) o INC al final del perfil se estableció como ausente.

- 5 Seguridad: Los procedimientos de seguridad incluyeron evaluaciones de eventos adversos (EA), ECG de 12 derivaciones, constantes vitales, exámenes físicos y evaluaciones de laboratorio.

#### MÉTODOS ESTADÍSTICOS:

- 10 General: Se proporcionan listados de datos para PK y datos de seguridad. Se proporcionaron estadísticas resumidas para los datos, si procedía. Los datos de elegibilidad de los sujetos recogidos solo en el Cribado o en el Registro no se resumieron en tablas. El análisis de los datos se realizó usando el Statistical Analysis Software (programa de análisis estadístico, por sus siglas en inglés) (SAS®) versión 9.1.
- 15 Farmacocinética: Se calcularon las estadísticas descriptivas (media, desviación típica [DT] y coeficiente de variación [CV]) para los parámetros PK. Todas las estadísticas se presentan como valores no ajustados. Se presentan gráficamente la  $C_{máx}$ , el  $AUC_{0-t}$  y el  $AUC_{0-\infty}$  individuales después de la administración de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol en estado de ayuno o de alimentación.
- 20 Seguridad: Se calcularon las estadísticas descriptivas de los datos de seguridad. No se planificó ni se realizó ningún análisis estadístico inferencial.

#### RESULTADOS FARMACOCINÉTICOS:

- 25 La administración de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol con una comida rica en grasas en el Tratamiento B de ensayo aumentó la  $C_{máx}$ , el  $AUC_{0-\infty}$  y el  $AUC_{0-t}$ , en promedio, el 9,0 %, el 12,0 % y el 13,0 %, respectivamente, en comparación con los que estaban en ayunas en el Tratamiento A de referencia, basándose en medias no ajustadas.

#### 30 RESULTADOS DE SEGURIDAD:

- En general, 12 sujetos notificaron 47 EA, con 26 EA notificados en el Período 1 y 21 EA notificados en el Período 2. Se notificaron veinticuatro EA después de la administración de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol en estado de ayuno y 23 EA después de la administración de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol en estado de alimentación. El EA con mayor incidencia notificada en general fue la cromatopsia. Los 12 sujetos de este estudio notificaron al menos 1 EA en la clase de órganos del sistema de trastornos oculares, incluyendo la cromatopsia, la alteración visual, la visión borrosa y la visión de túnel.
- 35

- Todos los EA notificados fueron de gravedad leve. La relación con el fármaco de estudio de los EA notificados fue: 1 EA no relacionado, 4 EA posiblemente relacionados y 42 EA probablemente relacionados. No se produjeron muertes ni EAG durante este estudio y ningún EA condujo a la interrupción del estudio. Todos los EA se resolvieron sin tratamiento al final del estudio.
- 40

- No se observaron cambios o hallazgos clínicamente significativos a partir de las evaluaciones clínicas de laboratorio, las mediciones de los signos vitales, los exámenes físicos o los ECG de 12 derivaciones para este estudio. En general, los cambios en las evaluaciones de seguridad clínica no fueron notables.
- 45

#### CONCLUSIONES:

- 50 La administración de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol con alimentos en el Tratamiento B de ensayo aumentó la  $C_{máx}$ , el  $AUC_{0-\infty}$  y el  $AUC_{0-t}$ , en promedio, el 9,0 %, el 12,0 % y el 13,0 %, respectivamente, en comparación con la ausencia de alimentos en el Tratamiento A de referencia, basándose en medias no ajustadas.

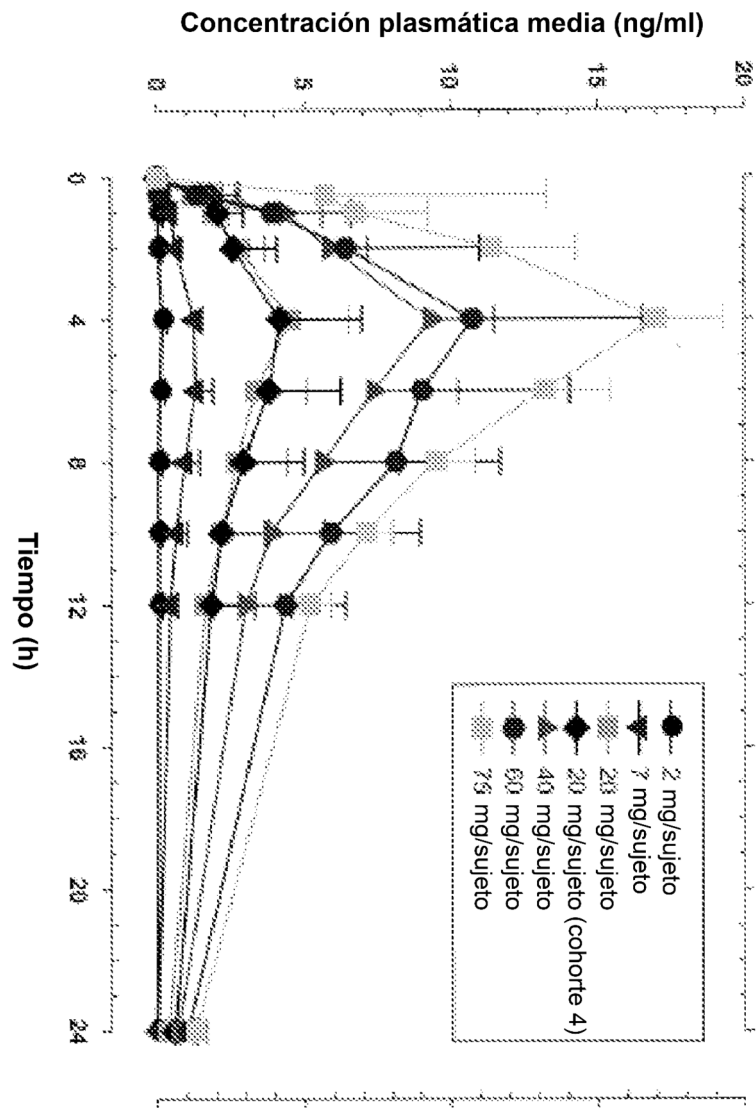
- Una única dosis oral de 25 mg de (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol fue generalmente bien tolerada cuando se administró a sujetos sanos tanto en estado de alimentación como de ayuno.
- 55

## REIVINDICACIONES

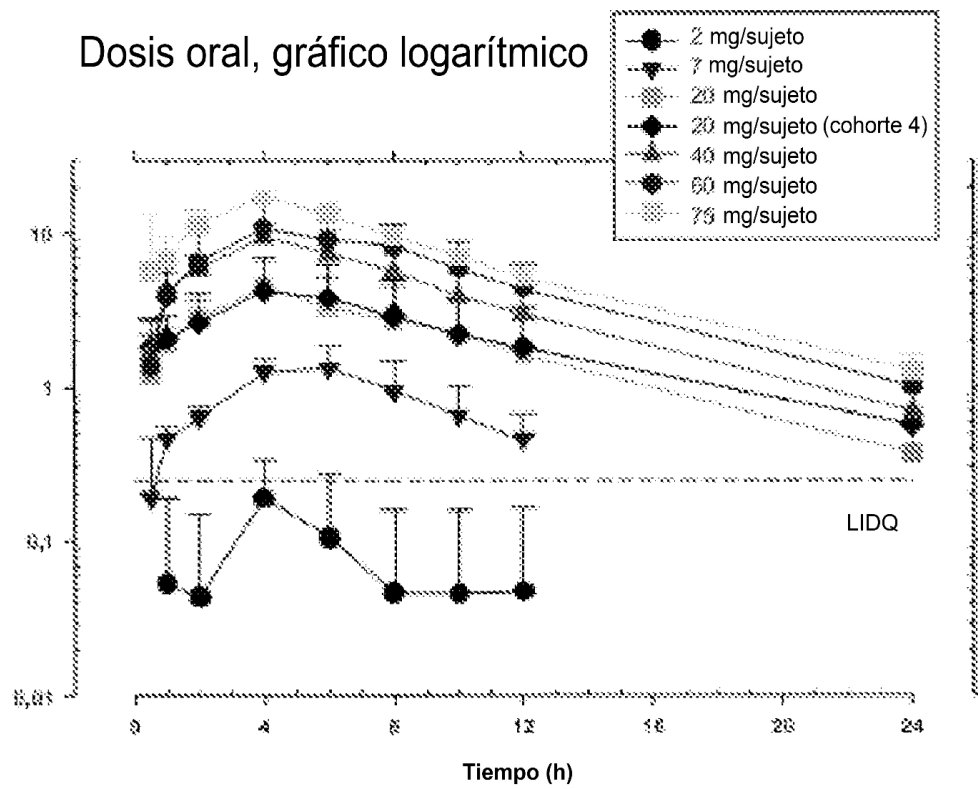
### 1. Un compuesto no retinoide

- 5 para su uso en un método de tratamiento de la distrofia macular de Stargardt, mediante administración oral, una vez al día, en donde la dosis es de 5 mg o 7 mg, en donde el compuesto no retinoide se selecciona entre (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
- 10 adaptado para proporcionar una respuesta normalizada de electrorretinograma inferior al 50 % durante un período de tiempo de 4 a 36 horas después de que la concentración plasmática de dicho compuesto no retinoide haya disminuido a una  $C_{máx}$  de 0,3.
- 15 2. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho período de tiempo es de 4 horas a 10 horas.
3. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho período de tiempo es de 10 horas a 16 horas.
- 20 4. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho período de tiempo es de 16 horas a 24 horas.
5. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho período de tiempo es de 24 horas a 36 horas.
- 25 6. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis es de 7 mg.
7. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis es de 5 mg.
- 30 8. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la amplitud de la respuesta de conos se mantiene dentro del 10 % de la amplitud previa al tratamiento.
9. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la amplitud de la respuesta de conos se mantiene dentro del 20 % de la amplitud previa al tratamiento.
- 35 10. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la amplitud de la respuesta de conos se mantiene dentro del 30 % de la amplitud previa al tratamiento.
- 40 11. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento no da como resultado ninguna deficiencia notable de la visión nocturna.
12. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método no da como resultado ninguna pérdida notable de la visión fotópica.
- 45 13. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método no produce ningún efecto detectable sobre la sensibilidad en condiciones fotópicas.
14. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, adaptado para proporcionar una respuesta normalizada de electrorretinograma mayor el día 1 que el día 2.
- 50 15. El compuesto no retinoide para uso de acuerdo con la reivindicación 1, adaptado para proporcionar una respuesta terapéutica mayor el día 2 que el día 1 después de la administración de una única dosis.
- 55 16. Una forma farmacéutica sólida de liberación controlada que comprende un compuesto no retinoide seleccionado entre (R)-3-amino-1-(3-(ciclohexilmetoxi)fenil)propan-1-ol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1,
- 60 en donde la  $T_{máx}$  plasmática se observa 12 horas después de la dosis.

**Figura 1**



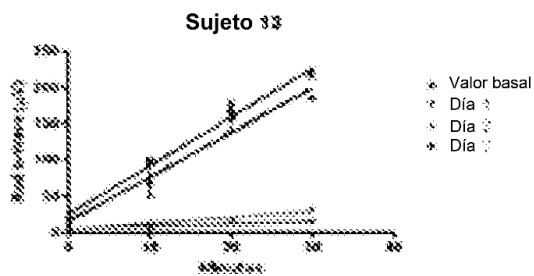
**Figura 2**



### Figura 3

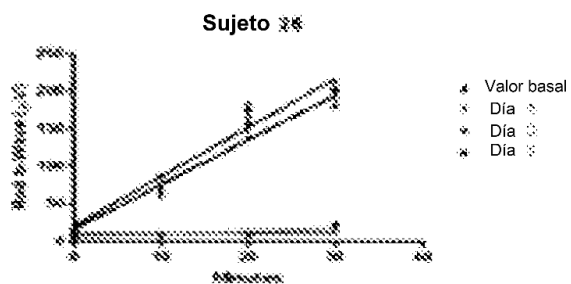
(a)

Cohorte 3 (20 mg)



(b)

Cohorte 5 (40 mg)



(c)

Cohorte 6 (40 mg)

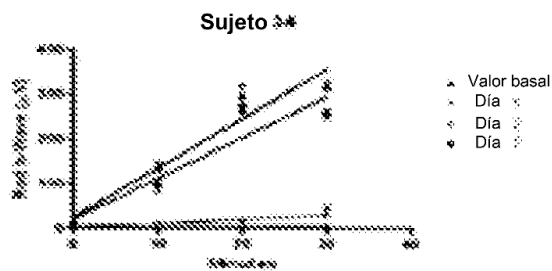


Figura 4

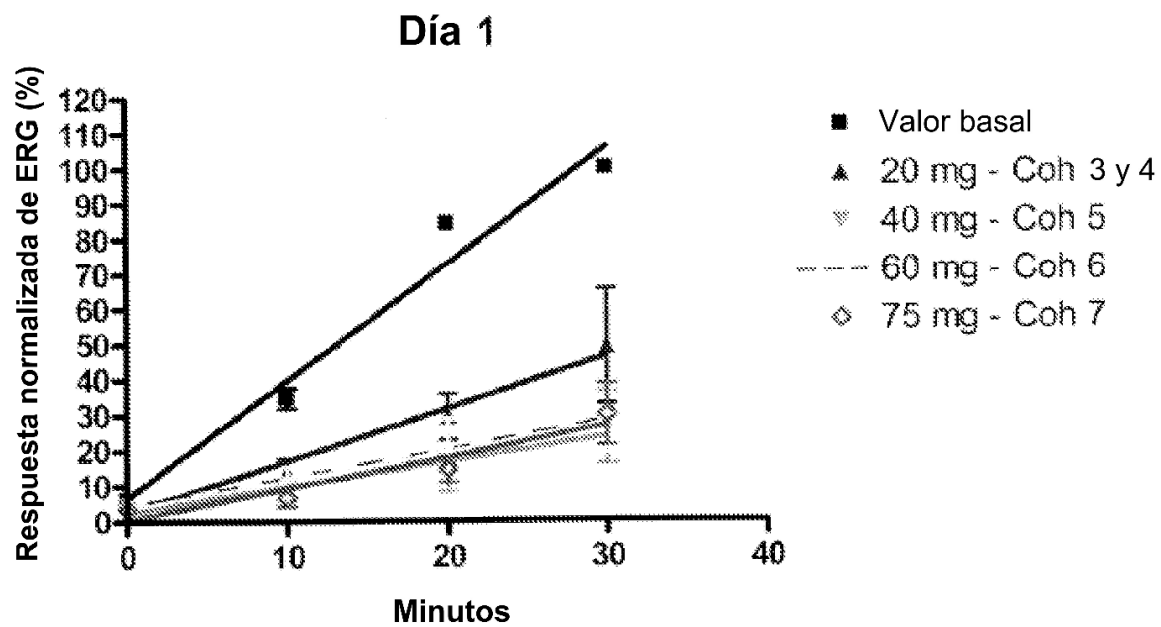


Figura 5

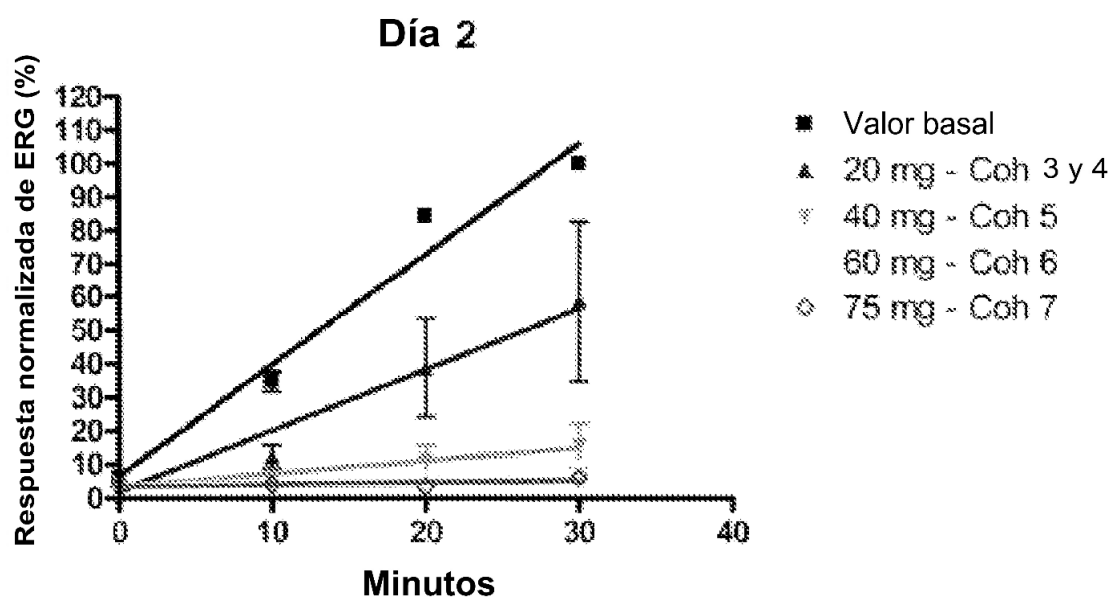
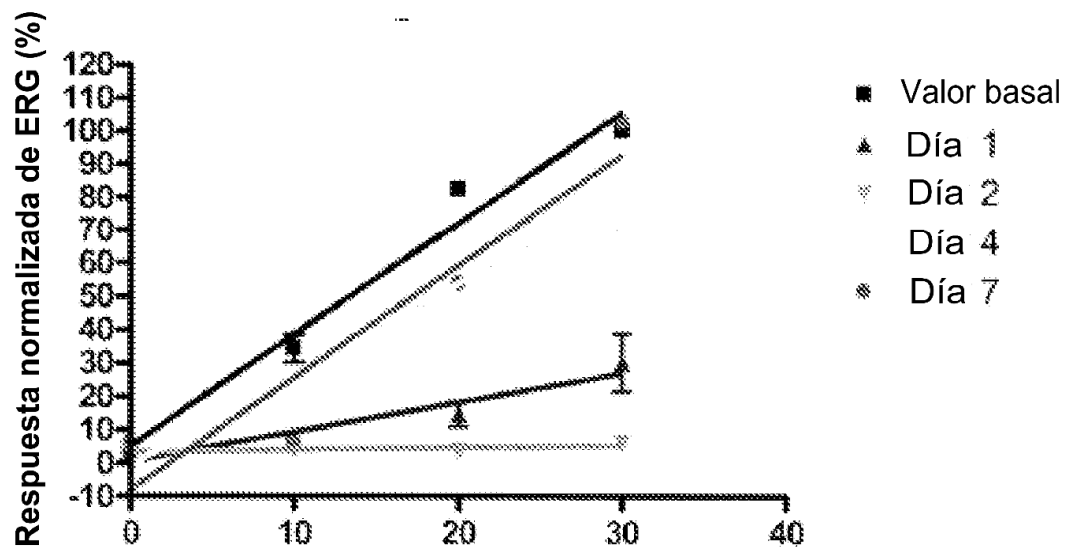


Figura 6

	Día 1 % de inhibición	Día 2 % de inhibición
20mg	55,3 $\pm$ 12,0	45,3 $\pm$ 18,8
40mg	78,6 $\pm$ 7,7	88,3 $\pm$ 5,3
60mg	75,4 $\pm$ 8,4	95,8 $\pm$ 2,2
75mg	73,5 $\pm$ 6,6	98,1 $\pm$ 0,9



Figura 7



**Figura 8**

ERG	% de inhibición	ET
Día 1	73,7	±6,6
Día 2	98,1	± 0,93
Día 4	18.9*	± 11,7
Día 7	-0	± 25,5

\* No significativamente diferente con respecto al valor basal, p =0,126

Figura 9

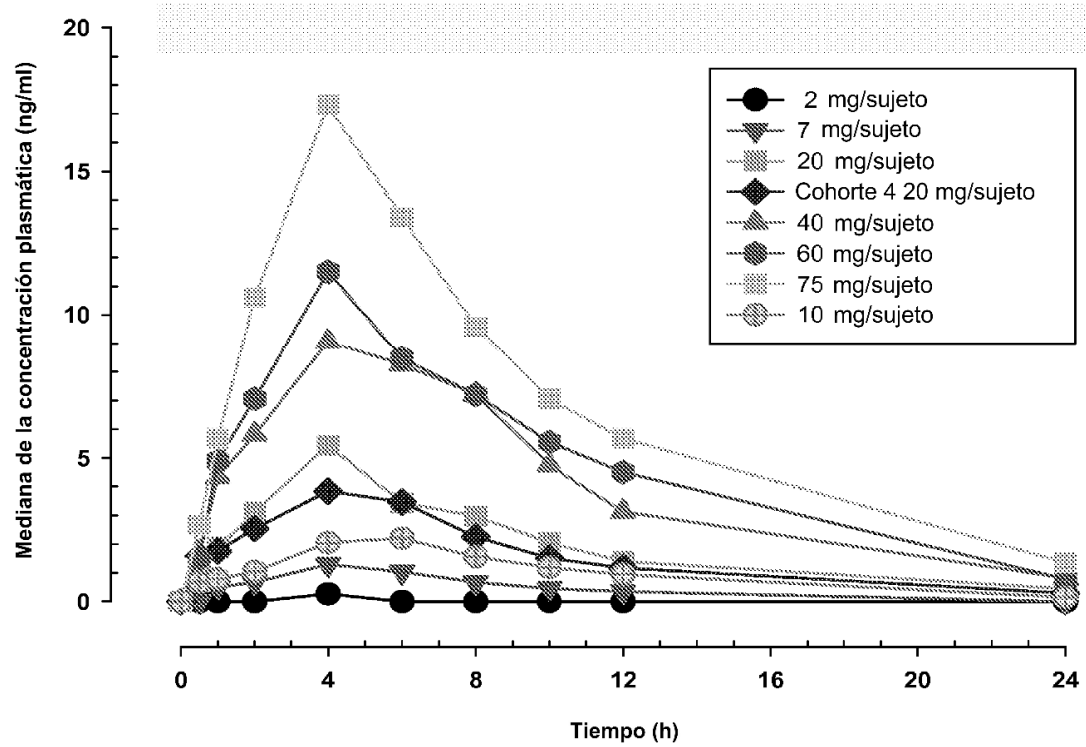
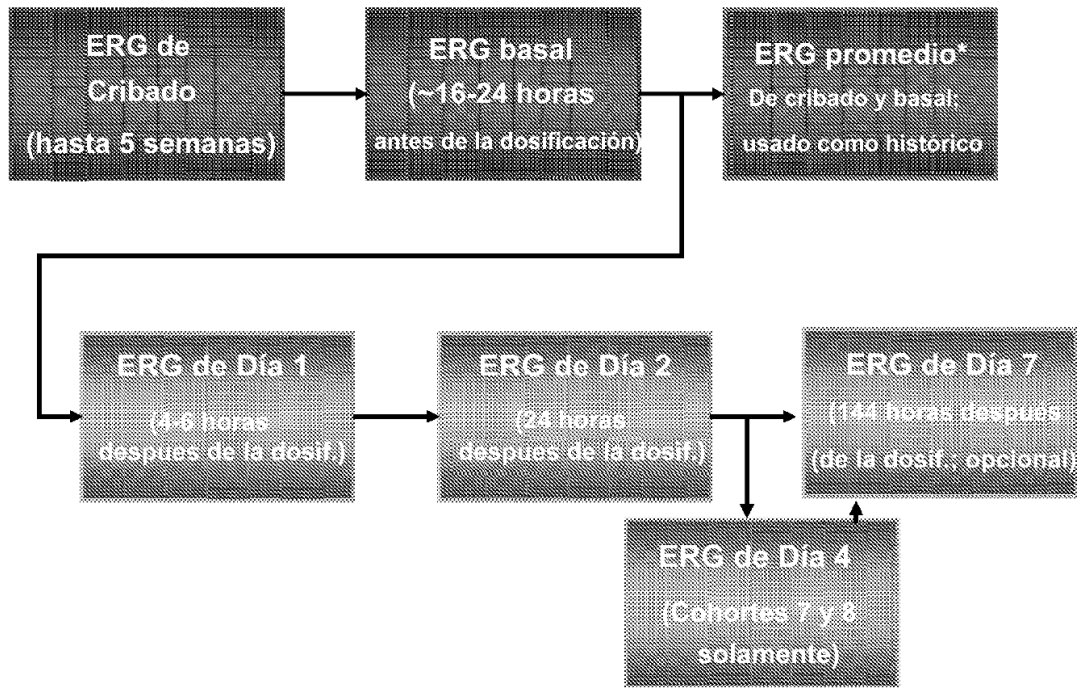
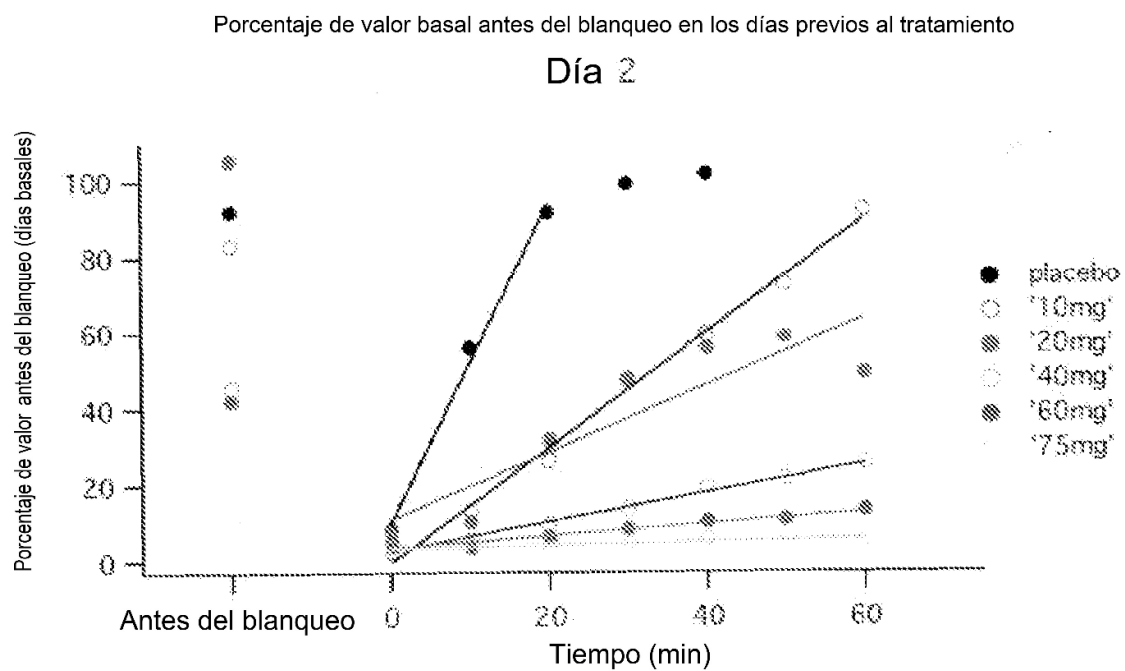


Figura 10



\* Análisis de valores de ERG promediados realizados fuera de línea (en paralelo o después de la finalización del ERG después de la dosificación)

**Figura 11**



**Figura 12**

<b>Cohorte</b>	<b>Dosis</b>	<b>Día 1</b>	<b>Día 2</b>	<b>Día 4</b>	<b>Día 7</b>
3	20 mg	64% ± 43%	62% ± 45%	n/a	15% ± 11%
4	20 mg	70% ± 21%	66% ± 32%	n/a	-7% ± 31%
5	40 mg	79% ± 23%	88% ± 15%	n/a	4% ± 10%
6	60 mg	75% ± 20%	96% ± 5%	n/a	7% ± 18%
7	75 mg	74% ± 7%	98% ± 1%	19% ± 12%	-0% ± 26%
8	10 mg	40% ± 15%	41% ± 14%	16% ± 10%	n/a

**Figura 13**

